Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 270 del 18 novembre 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 18 novembre 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 201

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 29 ottobre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Tritanrix - HB.

DECRETO MINISTERIALE 5 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Crixivan - Indinavir.

DECRETO MINISTERIALE 5 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Invirase - Saquinavir.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 29 ottobre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Tritanrix - HB.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali, con i numeri:

EU/1/96/014/001 Tritanrix-HB - 3 ml - sospensione per uso iniezione - fiala monodose - intramuscolare.

EU/1/96/014/002 Tritanrix-HB - 10 ml - sospensione per uso iniezione - fiala multidose - intramuscolare.

Titolare AIC: SmithKline Beecham Biologicals, rue de l'Institut 89 - 1330 Rixensart - Belgio.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Vista la decisione della Commissione europea n. 1991 del 19 luglio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 24 luglio 1996, pervenuta a questa amministrazione in data 14 agosto 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Tritanrix-HB - DTPw - Hepatitis B, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/93;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Tritanrix-HB, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Tritanrix-HB debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 22 ottobre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Tritanrix-HB - DTPw - Hepatitis B viene attribuito il numero di identificazione nazionale:

Tritanrix-HB fiala monodose 3 ml;
AIC n. 030694018 (in base 10) 0X8QN2 (in base 32);
Classe C;
Tritanrix-HB fiala monodose 10 ml;
AIC n. 030694020 (in base 10) 0X8QN4 (in base 32);
Classe C.

Art. 2.

La specialità medicinale Tritanrix-HB ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia C.

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 29 ottobre 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Tritanrix-HB®

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Tritanrix-HB® contiene anatossine difterica (D), tetanica (T), batteri inattivati della pertosse (Pw) e antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

Le anatossine D e T sono preparate da tossine provenienti da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* inattivate con formalina attraverso una particolare tecnologia. La componente pertossica a cellula intera (Pw) è ottenuta per inattivazione tramite calore di una coltura di batteri *Bordetella pertussis* in fase 1.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto, mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene codificato per il principale antigene di superficie dell'HBV. L'HBsAg proveniente dalle cellule di lievito viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici. L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptide HBsAg non glicosilato e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle evidenziano le proprietà caratteristiche di HBsAg naturale.

Una dose da 0,5 ml contiene non meno di 30 UI di anatossina difterica adsorbita, non meno di 60 UI di anatossina tetanica adsorbita, non meno di 4 UI di Pw e 10 µg di proteina ricombinante HBsAg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per iniezione intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tritanrix-HB® è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse e epatite B (HB) in bambini di età superiore a 6 settimane (vedere ***Posologia***).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Deve essere somministrata la dose raccomandata del vaccino (0,5 ml).

La schedula di vaccinazione primaria consiste di tre dosi entro i primi sei mesi di vita.
Dove il vaccino anti-HB non viene somministrato alla nascita, il vaccino combinato può essere somministrato a partire dalla ottava settimana di età. Dove esiste una alta endemicità di HB, la prassi di somministrare il vaccino anti-HB alla nascita deve essere continuata. In queste circostanze, la vaccinazione con il vaccino combinato inizierà a partire dalla sesta settimana di età.

Le tre dosi di vaccino devono essere somministrate ad intervalli di almeno 4 settimane.

Nel caso di bambini nati da madri portatrici di HB, le misure profilattiche per l'epatite B non devono essere modificate. Può essere presa in considerazione la possibilità di vaccinazione separata con il solo vaccino anti-HB e con quello DTPw, oppure prevedere la somministrazione di HBIg alla nascita.

Non sono disponibili ad oggi sufficienti dati per raccomandare una dose di richiamo del vaccino combinato. Si raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino DTP prima del compimento del secondo anno di età. Anche una dose di richiamo del vaccino antiepatite B potrebbe essere somministrata dopo il primo anno di età, per ottenere una protezione a lungo termine. Tuttavia la necessità di tale dose di richiamo non è generalmente riconosciuta.

Modo di somministrazione

Tritanrix-HB® e indicato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

Si raccomanda la somministrazione del vaccino per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o con alterazioni della coagulazione (vedi 4.4).

4.3 Controindicazioni

Tritanrix-HB® non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità accertata ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità conseguente alla somministrazione di vaccini contro difterite, tetano, pertosse ed epatite B.

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di Tritanrix-HB® deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

Tritanrix-HB® e controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di sconosciuta eziologia, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con vaccino antipertosse. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini DT e HB.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di effetti indesiderati) e da visita medica.

Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione temporale alla somministrazione di Tritanrix-HB®, la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere considerata accuratamente:

Temperatura $\geq$ 40.0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
Collasso o stato di shock (ipotonia muscolare/torpore) entro 48 ore;
Pianto persistente, della durata $\geq$ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore;
Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni.

Ci possono essere circostanze, come ad esempio un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Una storia familiare di convulsioni febbrili, di convulsioni, di SIDS (Morte Improvvisa del Lattante) e di effetti collaterali conseguenti alla vaccinazione con Tritanrix-HB® non costituisce controindicazione.

Come affermato al paragrafo 4.2, non esistono sufficienti dati per sostenere l'uso di Tritanrix-HB® dopo il primo anno di vita.

L'infezione HIV non è considerata controindicazione per la vaccinazione difterica, tetanica, pertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa non può essere ottenuta dalla vaccinazione di un paziente le cui difese immunitarie siano soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Come con tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato deve essere sempre disponibile in caso di reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino. Per questa ragione, il vaccinato deve rimanere sotto controllo medico per almeno 30 minuti dopo la vaccinazione.

Tritanrix-HB® va somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti puo manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TRITANRIX-HB® NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA IN NESSUNA CIRCOSTANZA.

4.5 Interazioni con altri medicamenti e altre forme di interazione

Nella vaccinazione pediatrica è prassi corrente somministrare differenti vaccini durante la stessa seduta, iniettando i vaccini in siti diversi.

Tritanrix-HB® può essere somministrato contemporaneamente in siti separati o in qualsiasi relazione temporale con altri vaccini pediatrici, compatibilmente con lo schema di vaccinazione.

In studi clinici Tritanrix-HB® è stato somministrato simultaneamente con il vaccino anti-poliomielite per via orale (OPV) e il vaccino anti-*Haemophilus influenzae tipo b* (Hib). In questi studi non è stata studiata la risposta immunitaria al vaccino anti-poliomielite orale, tuttavia l'esperienza precedente con la somministrazione simultanea di DTP, OPV e HB non ha evidenziato alcuna interferenza.
In uno studio clinico Tritanrix-HB® è stato usato per ricostituire il vaccino Hib (Hiberix®); non è stata osservata interferenza nella risposta immunitaria a nessuno degli antigeni in confronto con la risposta riscontrata dopo la somministrazione dei vaccini in siti separati. (vedi 6.2).

In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Poiché Tritanrix-HB® non è destinato agli adulti, non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchine
Non compete.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici i segni e i sintomi locali osservati mediante monitoraggio sono stati: arrossamento (>2 cm) e gonfiore (> 2 cm) verificatisi entro le 48 ore, evidenziati con una frequenza rispettivamente del 5% e del 9.2% delle dosi somministrate.
E' stata osservata grave dolenzia al tatto nel sito di iniezione nel 3,2% delle dosi somministrate.

Sono inoltre stati notati i seguenti effetti generali: pianto insolito, sonnolenza, irritabilità, disturbi gastrointestinali e perdita di appetito.
Questi effetti si sono verificati entro 48 ore e in meno del 5% delle dosi somministrate sono stati considerati seri. Si è riscontrata febbre nel 40%, ma solo nello 0,6% delle dosi somministrate la temperatura ha superato i 39.5 °C.

Questi effetti sono durati solo pochi giorni.

Durante l'intero periodo di studio i seguenti effetti collaterali si sono verificati con una frequenza inferiore al 3% : faringite, polmonite, disordini respiratori, bronchite, otite media. Questi effetti sono stati considerati malattie concomitanti e non correlati alla somministrazione del vaccino Tritanrix-HB®

In uno studio prospettico comparativo, in cui è stata paragonata la somministrazione del vaccino combinato DTPw HB con la somministrazione contemporanea ma separata del vaccino DTPw e del vaccino HB, una più alta incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore e febbre è stata osservata nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino combinato. Le incidenze osservate sono riportate nella tabella seguente:

	Gruppo 1	**Gruppo 2**	
	DTPw HB (combinati)	**DTPw**	**HB**
		(separati)	
N° di schede rilevamento sintomi	175	177	177
Sintomi locali (%)			
Dolore Totale	32.0	15.3	2.8
Grave (*)	0.0	0.0	0.0
Arrossamento Totale	38.9	27.1	5.1
> 2cm	9.1	3.4	0.6
Gonfiore Totale	30.9	21.5	4.5
> 2cm	10.9	3.4	0.6
Sintomi generali (%)			
Febbre ≥ 38°C	53.1	35.0	
Febbre > 39.5° C	1.1	0.0	

* Riportato dai genitori come sintomo che pregiudica l'attività giornaliera del bambino.

In entrambi i gruppi vaccinati la maggior parte degli effetti sono stati di breve durata

4.9 Sovradosaggio

Non compete.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini virali e batterici combinati, ATC J07CA.

Tre differenti schemi sonò stati esaminati (2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi e 3-4½-6 mesi) in conformità alle pratiche di vaccinazione di routine in diversi paesi con tre dosi somministrate entro i primi sei mesi di vita.

Per i quattro componenti del vaccino sono state documentate un mese dopo il completamento dello schema di vaccinazione primaria le seguenti risposte immunitarie:

Anticorpi antidifterite
Il 99,7% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi.

Anticorpi antitetano
Il 100% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi.

Anticorpi anti *B pertussis*
Si considera che il 97,7% dei soggetti abbia risposto al vaccino.

Anticorpi anti HBs
Il 99,2% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi ≥ 10 mIU/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

5.3 Dati preclinici

Non compete.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tiomersal, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il vaccino non può essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa ad eccezione del vaccino liofilizzato Hib (Hiberix®) (vedi 4.5).

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta interna e sulla confezione.
Se conservato a temperatura fra +2°C e +8°C, il periodo di validità è di 24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tritanrix-HB® va conservato tra +2°C e +8°C.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

Tenere lontano dalla portata dei bambini

6.5 Natura e capacità del contenitore

Tritanrix-HB® si presenta come una sospensione in flacone di vetro monodose. Durante la conservazione, si puo osservare un deposito bianco e un surnatante limpido.

I flaconi sono di vetro tipo I, conformi alle richieste della Farmacopea Europea.

6.6 Istruzioni per l'uso e il trattamento

Il vaccino va ben agitato per ottenere una soluzione omogenea torbida bianca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

7. TITOLARE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)
Telefono 0032-2-6568111
Fax 0032-2-6568000
Telex: 63251 SB BIO B

8. N. DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Tritanrix-HB®

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Tritanrix-HB® contiene anatossine difterica (D), tetanica (T), batteri inattivati della pertosse (Pw) e antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

Le anatossine D e T sono preparate da tossine provenienti da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* inattivate con formalina attraverso una particolare tecnologia. La componente pertossica a cellula intera (Pw) è ottenuta per inattivazione tramite calore di una coltura di batteri *Bordetella pertussis* in fase 1.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto, mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene codificato per il principale antigene di superficie dell'HBV. L'HBsAg proveniente dalle cellule di lievito viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici.
L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptide HBsAg non glicosilato e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle evidenziano le proprietà caratteristiche di HBsAg naturale.

Una dose da 0,5 ml contiene non meno di 30 UI di anatossina difterica adsorbita, non meno di 60 UI di anatossina tetanica adsorbita, non meno di 4 UI di Pw e 10 µg di proteina ricombinante HBsAg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per iniezione intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tritanrix-HB® è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse e epatite B (HB) in bambini di età superiore a 6 settimane (vedere **Posologia**).

4.1 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Deve essere somministrata la dose raccomandata del vaccino (0,5 ml).

La schedula di vaccinazione primaria consiste di tre dosi entro i primi sei mesi di vita.

Dove il vaccino anti-HB non viene somministrato alla nascita, il vaccino combinato può essere somministrato a partire dalla ottava settimana di età. Dove esiste una alta endemicità di HB, la prassi di somministrare il vaccino anti-HB alla nascita deve essere continuata. In queste circostanze, la vaccinazione con il vaccino combinato inizierà a partire dalla sesta settimana di età.

Le tre dosi di vaccino devono essere somministrate ad intervalli di almeno 4 settimane.

Nel caso di bambini nati da madri portatrici di HB, le misure profilattiche per l'epatite B non devono essere modificate. Può essere presa in considerazione la possibilità di vaccinazione separata con il solo vaccino anti-HB e con quello DTPw, oppure prevedere la somministrazione di HBIg alla nascita.

Non sono disponibili ad oggi sufficienti dati per raccomandare una dose di richiamo del vaccino combinato. Si raccomanda la somministrazione di una dose di richiamo del vaccino DTP prima del compimento del secondo anno di età. Anche una dose di richiamo del vaccino antiepatite B potrebbe essere somministrata dopo il primo anno di età, per ottenere una protezione a lungo termine. Tuttavia la necessità di tale dose di richiamo non è generalmente riconosciuta.

Modo di somministrazione

Tritanrix-HB® è indicato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

Si raccomanda la somministrazione del vaccino per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o con alterazioni della coagulazione (vedi 4.4).

4.3 Controindicazioni

Tritanrix-HB® non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità accertata ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità conseguente alla somministrazione di vaccini contro difterite, tetano, pertosse ed epatite B.

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di Tritanrix-HB® deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

Tritanrix-HB® è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di sconosciuta eziologia, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con vaccino antipertosse. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini DT e HB.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di effetti indesiderati) e da visita medica.
Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione temporale alla somministrazione di Tritanrix-HB®, la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere considerata accuratamente:

Temperatura $\geq$ 40.0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
Collasso o stato di shock (ipotonia muscolare/torpore) entro 48 ore;
Pianto persistente, della durata $\geq$ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore;
Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni.

Ci possono essere circostanze, come ad esempio un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Una storia familiare di convulsioni febbrili, di convulsioni, di SIDS (Morte Improvvisa del Lattante) e di effetti collaterali conseguenti alla vaccinazione con Tritanrix-HB® non costituisce controindicazione.

Come affermato al paragrafo 4.2, non esistono sufficienti dati per sostenere l'uso di Tritanrix-HB® dopo il primo anno di vita.

L'infezione HIV non è considerata controindicazione per la vaccinazione difterica, tetanica, pertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa non può essere ottenuta dalla vaccinazione di un paziente le cui difese immunitarie siano soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Come con tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato deve essere sempre disponibile in caso di reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino. Per questa ragione, il vaccinato deve rimanere sotto controllo medico per almeno 30 minuti dopo la vaccinazione.

Tritanrix-HB® va somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

TRITANRIX-HB® NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA IN NESSUNA CIRCOSTANZA.

4.5 Interazioni con altri medicamenti e altre forme di interazione

Nella vaccinazione pediatrica è prassi corrente somministrare differenti vaccini durante la stessa seduta, iniettando i vaccini in siti diversi.

Tritanrix-HB® può essere somministrato contemporaneamente in siti separati o in qualsiasi relazione temporale con altri vaccini pediatrici, compatibilmente con lo schema di vaccinazione.

In studi clinici Tritanrix-HB® è stato somministrato simultaneamente con il vaccino anti-poliomielite per via orale (OPV) e il vaccino anti-*Haemophilus influenzae tipo b* (Hib). In questi studi non è stata studiata la risposta immunitaria al vaccino anti-poliomielite orale, tuttavia l'esperienza precedente con la somministrazione simultanea di DTP, OPV e HB non ha evidenziato alcuna interferenza.
In uno studio clinico Tritanrix-HB® è stato usato per ricostituire il vaccino Hib (Hiberix®); non è stata osservata interferenza nella risposta immunitaria a nessuno degli antigeni in confronto con la risposta riscontrata dopo la somministrazione dei vaccini in siti separati. (vedi 6.2)

In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Poiché Tritanrix-HB® non è destinato agli adulti, non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e usare macchine
Non compete.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici i segni e i sintomi locali osservati mediante monitoraggio sono stati: arrossamento (>2 cm) e gonfiore (> 2 cm) verificatisi entro le 48 ore, evidenziati con una frequenza rispettivamente del 5% e del 9.2% delle dosi somministrate.
E' stata osservata grave dolenzia al tatto nel sito di iniezione nel 3,2% delle dosi somministrate.

Sono inoltre stati notati i seguenti effetti generali: pianto insolito, sonnolenza, irritabilità, disturbi gastrointestinali e perdita di appetito.
Questi effetti si sono verificati entro 48 ore e in meno del 5% delle dosi somministrate sono stati considerati seri. Si è riscontrata febbre nel 40%, ma solo nello 0,6% delle dosi somministrate la temperatura ha superato i 39.5 °C.

Questi effetti sono durati solo pochi giorni.

Durante l'intero periodo di studio i seguenti effetti collaterali si sono verificati con una frequenza inferiore al 3% : faringite, polmonite, disordini respiratori, bronchite, otite media. Questi effetti sono stati considerati malattie concomitanti e non correlati alla somministrazione del vaccino Tritanrix-HB®

In uno studio prospettico comparativo, in cui è stata paragonata la somministrazione del vaccino combinato DTPw HB con la somministrazione contemporanea ma separata del vaccino DTPw e del vaccino HB, una più alta incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore e febbre è stata osservata nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino combinato. Le incidenze osservate sono riportate nella tabella seguente:

	Gruppo 1	**Gruppo 2 (separati)**	
	DTPw HB (combinati)	**DTPw**	**HB**
N° di schede rilevamento sintomi	175	177	177
Sintomi locali (%)			
Dolore Totale	32.0	15.3	2.8
Grave (*)	0.0	0.0	0.0
Arrossamento Totale	38.9	27.1	5.1
> 2cm	9.1	3.4	0.6
Gonfiore Totale	30.9	21.5	4.5
> 2cm	10.9	3.4	0.6
Sintomi generali (%)			
Febbre $\geq$ 38°C	53.1	35.0	
Febbre > 39.5° C	1.1	0.0	

* Riportato dai genitori come sintomo che pregiudica l'attività giornaliera del bambino.

In entrambi i gruppi vaccinati la maggior parte degli effetti sono stati di breve durata

4.9 Sovradosaggio

Non compete.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini virali e batterici combinati, ATC J07CA.

Tre differenti schemi sono stati esaminati (2-4-6 mesi; 3-4-5 mesi e 3-4½-6 mesi) in conformità alle pratiche di vaccinazione di routine in diversi paesi con tre dosi somministrate entro i primi sei mesi di vita.

Per i quattro componenti del vaccino sono state documentate un mese dopo il completamento dello schema di vaccinazione primaria le seguenti risposte immunitarie:

Anticorpi antidifterite
Il 99,7% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi.

Anticorpi antitetano
Il 100% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi.

Anticorpi anti *B pertussis*
Si considera che il 97,7% dei soggetti abbia risposto al vaccino.

Anticorpi anti HBs
Il 99,2% dei soggetti ha sviluppato titoli anticorpali protettivi $\geq$ 10 mIU/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

5.3 Dati preclinici

Non compete.

6.. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tiomersal, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il vaccino non può essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa ad eccezione del vaccino liofilizzato Hib (Hiberix®) (vedi 4.5).

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta interna e sulla confezione.
Se conservato a temperatura fra +2°C e +8°C, il periodo di validità è di 24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tritanrix-HB® va conservato tra +2°C e +8°C.
Il flacone multidose deve essere conservato tra +2°C e +8°C anche durante tutto il periodo di utilizzo.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

Tenere lontano dalla portata dei bambini

6.5 Natura e capacità del contenitore

Tritanrix-HB® si presenta come una sospensione in flacone di vetro multidose da 10 dosi. Durante la conservazione, si puo osservare un deposito bianco e un surnatante limpido.

I flaconi sono di vetro tipo I, conformi alle richieste della Farmacopea Europea.

6.6 Istruzioni per l'uso e il trattamento

Il vaccino va ben agitato per ottenere una soluzione omogenea torbida bianca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Quando si utilizza il flacone multidose, ogni dose deve essere prelevata con ago e siringa sterili. Come per altri vaccini, la singola dose di vaccino deve essere prelevata in condizioni di rigorosa asepsi e si devono essere prese precauzioni per evitare la contaminazione delle rimanenti dosi.

7. TITOLARE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)
Telefono 0032-2-6568111
Fax 0032-2-6568000
Telex: 63251 SB BIO B

8. N. DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE

Fabbricante della sostanza attiva:

Tossoide della difterite, tossoide del tetano e batteri inattivi della pertosse (Bordetella):
Behringwerke AG, Postfach 1140, 3550 Marburg/Lahn, Germania

Antigene di superfie dell'epatite B (HSsAg):
SmithKline Beecham Biologicals, 89, rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgio.

Fabbricante del prodotto medicinale finito e responsabile della distribuzione della confezione medicinale nello Spazio economico europeo:

SmithKline Beecham Biologicals, 89, rue de l'Institut, 1330 Rixensart, Belgio.

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 18 aprile 1995 a SmithKline Beecham Biologicals S.A. dal Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement/Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu (Vesaliusgebouw, Riksadministratief Centrum, 1010 Bruxelles).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale sottoposto a prescrizione medica rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La società è stata consultata (lettera della SmithKline Beecham Biologicals S.A. in data 11 marzo 1996) e si è impegnata a fornire all'EMEA le informazioni supplementari qui di seguito dettagliate, entro la data limite indicatale.

Farmacovigilanza:

Oltre al controllo successivo alla commercializzazione previsto dal regolamento 2309/93, la società si è impegnata ad effettuare un'ulteriore sorveglianza al di fuori del territorio comunitario, in collegamento con le autorità interessate. Il rapporto sullo stato di avanzamento verrà sottoposto all'EMEA 12 mesi dopo la concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio.

Impegno CPS:

La società si è impegnata, quando sarà concessa l'autorizzazione per il vaccino polivalente per difterite, tetano, pertosse acellulare ed epatite B, a modificare il CPS/PIL del Tritanrix-HB® . La modifica riguarda i benefici accertati del vaccino polivalente nella pertosse acellulare in rapporto al vaccino polivalente per la pertosse a cellula globale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A- ETICHETTATURA

Scatola - Testo flacone monodose Etichetta esterna

DTPw-HB Scatola del Flacone

p. 1
Tritanrix-HB®
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico (a cellula intera) e antiepatite B
1 dose = 0,5 ml
Sospensione iniettabile; per via intramuscolare
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS

p. 2
Tritanrix-HB®
1 dose (0,5 ml) contiene

Anatossina difterica	minimo 30 U.I.
Anatossina tetanica	minimo 60 U.I.
Batteri inattivati a cellula intera di Bordetella pertussis	minimo 4 U.I.
Antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B	10 µg
Al+++	0,63 mg
Tiomersal	25 µg
2-fenossietanolo	0,5 mg
Sodio cloruro	4,5 mg
Polisorbato 20	massimo 5 µg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b. a 0,5 ml

Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare

p. 3
Tritanrix-HB®
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico antipertossico (a cellula intera) e antiepatite B
1 dose = 0,5 ml
Sospensione iniettabile; per via intramuscolare
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgio

p. 4
SmithKline Beecham Biologicals s.a.
Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

p. 5
Tritanrix-HB®
Vaccino combinato DTPw-HB
1 dose (0,5 ml)

p. 6
TRITANRIX- HB
LOTTO:
SCADENZA: (MESE/ANNO)
A.I.C. n°:

Etichetta - Testo flacone monodose

Etichetta flacone
Tritanrix-HB®
Vaccino combinato DTPw-HB
1 dose = 0,5 ml
Iniettabile per via intramuscolare
Conservazione : +2°C/+8°C
Non congelare
SB Biologicals - Rixensart - Belgio
LOTTO:
SCADENZA: (MESE/ANNO)

Scatola - Testo flacone multidose Etichetta esterna

DTPw-HB Scatola del Flacone da 10 dosi

p. 1
Tritanrix-HB®
10 dosi
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico (a cellula intera) e antiepatite B
1 dose = 0,5 ml
Sospensione iniettabile; per via intramuscolare
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS

p. 2
Tritanrix-HB®
10 dosi
1 dose (0,5 ml) contiene

Anatossina difterica	minimo 30 U.I.
Anatossina tetanica	minimo 60 U.I.
Batteri inattivati a cellula intera di Bordetella pertussis	minimo 4 U.I.
Antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B	10 µg
Al+++	0,63 mg
Tiomersal	25 µg
2-fenossietanolo	0,5 mg
Sodio cloruro	4,5 mg
Polisorbato 20	massimo 5 µg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b. a 0,5 ml

Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare

p. 3
Tritanrix-HB®
10 dosi
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico antipertossico (a cellula intera) e antiepatite B
1 dose = 0,5 ml
Sospensione iniettabile; per via intramuscolare
SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgio

p. 4
SmithKline Beecham Biologicals s.a.
Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

p. 5
Tritanrix-HB®
10 dosi
Vaccino combinato DTPw-HB
1 dose (0,5 ml)

p. 6
TRITANRIX- HB
LOTTO:
SCADENZA: (MESE/ANNO)
A.I.C. n°:

Etichetta - Testo flacone multidose

Etichetta flacone
Tritanrix-HB®
10 dosi
Vaccino combinato DTPw-HB
1 dose = 0,5 ml
Iniettabile per via intramuscolare
Conservazione : +2°C/+8°C
Non congelare
SB Biologicals - Rixensart - Belgio
LOTTO:
SCADENZA: (MESE/ANNO)

B- FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Che cosa si deve sapere su Tritanrix-HB® ? Fiala monodose da 3 ml

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a che il bambino abbia completato il ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi che il bambino concluda il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, il bambino non sara interamente protetto contro la malattia.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Come tutti i vaccini, Tritanrix-HB® può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

In caso di ulteriori dubbi o incertezze, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è Tritanrix-HB® ?

Tritanrix-HB® è un vaccino combinato contro tetano, difterite, pertosse ed epatite B e contiene come principi attivi sostanze non infettive provenienti dai batteri del tetano, della difterite, della pertosse e la proteina di superficie del virus dell'epatite B (HBV). La proteina di superficie dell' HBV (HBsAg) è prodotta da colture di cellule di lievito modificate geneticamente *(Saccharomyces cerevisiae).*

Il vaccino è disponibile in un flacone di vetro da una dose (0,5 ml) per l'uso in bambini con età superiore a 6 settimane.

Tritanrix-HB® contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tiomersal e acqua per preparazioni iniettabili.

Tritanrix-HB® si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore:

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 - Rixensart
Belgio

A cosa serve Tritanrix-HB® ?

Tritanrix-HB® protegge il bambino contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'epatite B. Agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono il bambino contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di somministrare il vaccino?

Il bambino non deve ricevere il vaccino se si pensa che abbia precedentemente avuto una reazione allergica al Tritanrix-HB® o a qualsiasi altro vaccino contro tetano, difterite, pertosse o epatite B.

La vaccinazione va rimandata se il bambino ha un'infezione con temperatura elevata.

Avvertire il medico:
- se il bambino ha manifestato problemi di salute dopo la precedente somministrazione del vaccino contro difterite, tetano, pertosse, quali ad esempio:
  - temperatura superiore a 40,0°C entro 48 ore dalla vaccinazione
  - collasso o uno stato di shock entro 48 ore dalla vaccinazione
  - pianto persistente per più di 3 ore, verificatosi entro 48 ore dalla vaccinazione
  - convulsioni, verificatesi entro 3 giorni dalla vaccinazione;

- se il bambino ha alterazioni della coagulazione;
- se in famiglia ci sono stati casi di convulsioni;
- se il bambino prende altri farmaci o ha ricevuto recentemente un altro vaccino.

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

Tritanrix-HB® sarà iniettato nella parte superiore esterna della coscia del bambino.

Se il bambino presenta alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di Tritanrix-HB®, poichè può essere indicato un diverso modo di somministrazione (sottocutanea).

Di norma, il bambino dovrebbe ricevere tre dosi di vaccino. Ogni dose sarà data in tempi diversi, con un intervallo di almeno 4 settimane tra le varie dosi. E' importante seguire le istruzioni del medico o del personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi. Il medico stabilirà se una dose aggiuntiva sia necessaria.

Si avverta il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come con altri vaccini, il bambino può sentire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono pianto insolito, febbre, sonnolenza, irritabilità, perdita di appetito e sintomi gastrointestinali come vomito, diarrea. Se questi sintomi continuano o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come con tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questo puo essere riconosciuto da sintomi quali difficoltà a respirare o a inghiottire, prurito sulle mani e sui piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso bisogna richiedere immediato trattamento medico.

Se il bambino manifesta altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare il medico il più presto possibile.

Come conservare Tritanrix-HB® ?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non va usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori della portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

- La vaccinazione deve essere preceduta dalla richiesta di informazioni riguardanti la storia clinica del soggetto vaccinato (specialmente riguardanti precedenti vaccinazioni ed eventuali insorgenze di effetti indesiderati) e da una visita medica.

- Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione all'assunzione di Tritanrix-HB® , la opportunità di somministrare ulteriori dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere attentamente rivalutata:
  Temperatura ≥ 40,0 °C entro le 48 ore, non dovuta a causa identificabile
  Collasso o stato di shock (ipotonia muscolare/torpore) entro le 48 ore
  Pianto persistente della durata di ≥ 3 ore, verificatosi entro le 48 ore
  Convulsioni con o senza febbre, verificatesi entro 3 giorni
  Possono esserci circostanze, ad esempio alta incidenza di pertosse, in cui i potenziali benefici della vaccinazione superano i possibili rischi.

- Il vaccino, prima della somministrazione, va ispezionato visivamente per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico antecedente alla somministrazione.
  Prima di usare Tritanrix-HB®, il vaccino va ben agitato onde ottenere una sospensione torbida omogenea.
  Non usare se il contenuto appare diverso.

- Tritanrix-HB® va somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

- Fatta eccezione nei pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione in cui il vaccino puo essere somministrato per via sottocutanea.

- Tritanrix-HB® non deve essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti gli altri vaccini iniettabili, un appropriato trattamento ed un'idonea assistenza medica devono essere sempre disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Che cosa si deve sapere su Tritanrix-HB® ? Fiala multidose da 10 ml

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a che il bambino abbia completato il ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi che il bambino concluda il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, il bambino non sara interamente protetto contro la malattia.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Come tutti i vaccini, Tritanrix-HB® può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

In caso di ulteriori dubbi o incertezze, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è Tritanrix-HB® ?

Tritanrix-HB® è un vaccino combinato contro tetano, difterite, pertosse ed epatite B e contiene come principi attivi sostanze non infettive provenienti dai batteri del tetano, della difterite, della pertosse e la proteina di superficie del virus dell'epatite B (HBV). La proteina di superficie dell' HBV (HBsAg) è prodotta da colture di cellule di lievito modificate geneticamente *(Saccharomyces cerevisiae).*

Il vaccino è disponibile in un flacone di vetro da 10 dosi (5,0 ml) per l'uso in bambini con età superiore a 6 settimane.

Tritanrix-HB® contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tiomersal e acqua per preparazioni iniettabili.

Tritanrix-HB® si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 - Rixensart
Belgio

A cosa serve Tritanrix-HB® ?

Tritanrix-HB® protegge il bambino contro il tetano, la difterite, la pertosse e l'epatite B. Agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono il bambino contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di somministrare il vaccino?

Il bambino non deve ricevere il vaccino se si pensa che abbia precedentemente avuto una reazione allergica al Tritanrix-HB® o a qualsiasi altro vaccino contro tetano, difterite, pertosse o epatite B.

La vaccinazione va rimandata se il bambino ha un'infezione con temperatura elevata.

Avvertire il medico:

- se il bambino ha manifestato problemi di salute dopo la precedente somministrazione del vaccino contro difterite, tetano, pertosse, quali ad esempio:
  - temperatura superiore a 40,0°C entro 48 ore dalla vaccinazione
  - collasso o uno stato di shock entro 48 ore dalla vaccinazione
  - pianto persistente per più di 3 ore, verificatosi entro 48 ore dalla vaccinazione
  - convulsioni, verificatesi entro 3 giorni dalla vaccinazione

- il bambino ha alterazioni della coagulazione;

- se in famiglia ci sono stati casi di convulsioni;

- se il bambino prende altri farmaci o ha ricevuto recentemente un altro vaccino.

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

Tritanrix-HB® sarà iniettato nella parte superiore esterna della coscia del bambino.

Se il bambino presenta alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di Tritanrix-HB®, poichè può essere indicato un diverso modo di somministrazione (sottocutanea).

Di norma, il bambino dovrebbe ricevere tre dosi di vaccino. Ogni dose sarà data in tempi diversi, con un intervallo di almeno 4 settimane tra le varie dosi. E' importante seguire le istruzioni del medico o del personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi. Il medico stabilirà se una dose aggiuntiva sia necessaria.

Si avverta il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come con altri vaccini, il bambino può sentire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono pianto insolito, febbre, sonnolenza, irritabilità, perdita di appetito e sintomi gastrointestinali come vomito, diarrea. Se questi sintomi continuano o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come con tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questo puo essere riconosciuto da sintomi quali difficoltà a respirare o a inghiottire, prurito sulle mani e sui piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso bisogna richiedere immediato trattamento medico.

Se il bambino manifesta altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare il medico il più presto possibile.

Come conservare Tritanrix-HB® ?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non va usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato. Il flacone multidose deve essere conservato tra +2°C e +8°C durante tutto il periodo di utilizzo.

Conservare tutti i vaccini fuori della portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

- La vaccinazione deve essere preceduta dalla richiesta di informazioni riguardanti la storia clinica del soggetto vaccinato (specialmente riguardanti precedenti vaccinazioni ed eventuali insorgenze di effetti indesiderati) e da una visita medica.

- Se qualcuno dei seguenti effetti si verifica in relazione all'assunzione di Tritanrix-HB® , la opportunità di somministrare ulteriori dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere attentamente rivalutata:
  Temperatura ≥ 40,0 °C entro le 48 ore, non dovuta a causa identificabile
  Collasso o stato di shock (ipotonia muscolare/torpore) entro le 48 ore
  Pianto persistente della durata di ≥ 3 ore, verificatosi entro le 48 ore
  Convulsioni con o senza febbre, verificatesi entro 3 giorni
  Possono esserci circostanze, ad esempio alta incidenza di pertosse, in cui i potenziali benefici della vaccinazione superano i possibili rischi.

- Il vaccino, prima della somministrazione, va ispezionato visivamente per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico antecedente alla somministrazione. Prima di usare Tritanrix-HB® , il vaccino va ben agitato onde ottenere una sospensione torbida omogenea.
  Non usare se il contenuto appare diverso.

- Tritanrix-HB® va somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia.

- Fatta eccezione nei pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione in cui il vaccino puo essere somministrato per via sottocutanea.

- Tritanrix-HB® non deve essere somministrato per via endovenosa.

- Come per tutti gli altri vaccini iniettabili, un appropriato trattamento ed un'idonea assistenza medica devono essere sempre disponibili in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

- Vaccini iniettabili diversi vanno sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

- Durante l'utilizzo di un flacone multidose, ogni dose deve essere prelevata con ago e siringa sterili. Come con gli altri vaccini, la singola dose di vaccino deve essere prelevata in condizioni di rigorosa asepsi e devono essere prese precauzioni atte ad evitare la contaminazione delle rimanenti dosi.

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Altre informazioni : Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio :

AUSTRIA:
1130 Wien, Hietzinger Hauptstraße 55a
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

BELGIO/LUSSEMBURGO:
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tel. : 0800 - 90120

DANIMARCA:
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

FINLANDIA:
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

FRANCIA:
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : (1) 46.98.46.98

GERMANIA:
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

GRECIA:
ÎÜíèïõ 32
154 51 Ι.Øõ÷éêü
Ôçë.: 6472883
Fax: 6478225

ITALIA:
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

OLANDA:
Jaagpad 1, Rijswijk. Postbus 3120,
2280 GC Rijswijk.
Tel. 070 - 319 5353

PORTOGALLO:
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

SPAGNA:
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

SVEZIA:
Box 4092
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

REGNO UNITO / IRLANDA:
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

96A7479

DECRETO MINISTERIALE 5 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Crixivan - Indinavir.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali, con i numeri:

EU/1/96/024/001 Crixivan - 200 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale;

EU/1/96/024/002 Crixivan - 200 mg - capsule - 270 capsule per flacone - via orale;

EU/1/96/024/003 Crixivan - 200 mg - capsule - 360 capsule per flacone - via orale;

EU/1/96/024/004 Crixivan - 400 mg - capsule - 90 capsule per flacone - via orale;

EU/1/96/024/005 Crixivan - 400 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale.

Titolare AIC: Merck Sharp & Donme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Herfordshire EN 11 9BU, Regno Unito.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIQNALI - DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Vista la decisione della Commissione europea n. 2726 del 7 ottobre 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 8 ottobre 1996, pervenuta a questa amministrazione in data 30 ottobre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Crixivan, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/93;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi di medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Crixivan - Indinavir, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Crixivan debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 22 ottobre 1996;

Sentito il parere espresso dalla Commissione nazionale per la lotto contro l'AIDS e le patologie infettive emergenti e riemergenti nella seduta del 28 ottobre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Crixivan nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Crixivan - 200 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale;

AIC n. 030644037/E (in base 10) 0X75U5 (in base 32);

Crixivan - 200 mg - capsule - 270 capsule per flacone - via orale,

AIC n. 030644049/E (in base 10) 0X75UK (in base 32);

Crixivan - 200 mg - capsule - 360 capsule per flacone - via orale;

AIC n. 030644052/E (in base 10) 0X75UN (in base 32);

Crixivan - 400 mg - capsule - 90 capsule per flacone - via orale;

AIC n. 030644013/E (in base 10) 0X75TF (in base 32);

Crixivan - 400 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale;

AIC n. 030644025/E (in base 10) 0X75TT (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Crixivan - Indinavir ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H: uso limitato ad unità operative di malattie infettive, ospedaliere ed universitarie ed altre unità operative prevalentemente impegnate secondo i piani regionali nelle attività di assistenza ai soggetti con infezione da HIV.

La classificazione in H non preclude la possiblità di distribuzione territoriale nè di impiego domiciliare del farmaco, anche alla luce delle disposizioni della legge n. 135/1990.

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale Crixivan - Indinavir per la cessione ai centri di cui all'art. 2 del presente decreto, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

Crixivan - 200 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale;

Prezzo L. 286.000 + I.V.A.;

Crixivan - 200 mg - capsule - 270 capsule per flacone - via orale;

Prezzo L. 429.000 + I.V.A.;

Crixivan - 200 mg - capsule - 360 capsule per flacone - via orale,

Prezzo L. 572.000 + I.V.A.;

Crixivan - 400 mg - capsule - 90 capsule per flacone - via orale;

Prezzo L. 286.000 + I.V.A.;

Crixivan - 400 mg - capsule - 180 capsule per flacone - via orale,

Prezzo L. 572.000 + I.V.A.

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base della deliberazione del CIPE 25 febbraio 1994 e successive modifiche.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 5 novembre 1996

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 200 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.
Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e tenere in considerazione un'eventuale riduzione del dosaggio a 600 mg ogni 8 ore. Sebbene sia possibile che questo dosaggio sia associato ad un più basso rischio di nefrolitiasi, esso può anche essere associato ad una riduzione della attività antiretrovirale di indinavir. Pertanto, i potenziali rischi e benefici di una riduzione del dosaggio devono essere attentamente valutati. Vedere anche la Sezione 5.1.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), sono stati riportati nel 2,6% dei pazienti (55 su 2077) che ricevevano la dose raccomandata di CRIXIVAN (2,4 g/die) e nel 7% dei pazienti (7 su 100) che ricevevano CRIXIVAN a dosaggi giornalieri superiori a 2,4 g. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere **Posologia e modo di somministrazione**).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell' indinavir farmaco (vedere **Posologia e modo di somministrazione**). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o cronicamente con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilitá di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina
E' stata osservata una interazione farmacologica clinicamente significativa con la rifabutina. La somministrazione di indinavir al dosaggio di 800 mg ogni 8 ore con rifabutina al dosaggio di 300 mg una volta al giorno per 10 giorni ha determinato una diminuzione del 34% dell'AUC ed una diminuzione del 25% della C_{max} dell'indinavir. Al contrario, la AUC e la C_{max} della rifabutina sono aumentate di circa il 173% e del 134% rispettivamente, il che rappresenta una interazione clinicamente significativa. Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato alla inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario dimezzare il dosaggio standard della rifabutina.
Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Rifampicina
Non sono ancora disponibili i dati farmacocinetici di uno studio di interazione con rifampicina. Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e potrebbe far diminuire marcatamente la concentrazione plasmatica di indinavir, la somministrazione contemporanea di CRIXIVAN e rifampicina va evitata.

Altro
Uno studio sull'interazione tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non è stata dimostrata. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrate ad almeno 1 ora di distanza l'una dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.
Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere **Effetti indesiderati**).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale $\geq$ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono

stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata nel 2,6% (55 su 2077) di pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. Questi episodi sono stati considerati correlati al farmaco e non sono stati associati ad alterazione della funzionalità renale. Gli episodi di nefrolitiasi si sono verificati più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a con dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esami di laboratorio
Alterazione dei valori di laboratorio riportati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono stati: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 µmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a con dosi inferiori ai 2,4 g/die.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antivirale, codice ATC J05AX07

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e in monociti/macrofagi prelevati da individui infettati con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici, provenienti da individui infettati dall'HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.
Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, elevati livelli di resistenza derivano dalla co-espressione di un numero di sostituzioni superiore alle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che esprime almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno fornito espressioni di resistenza crociata, diverse per tipo e grado, verso diversi inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/ mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico, che superavano 1 $\log_{10}$ replicazioni/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 replicazioni/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 $\log_{10}$ (89%), 1,88 $\log_{10}$ (98%) e 0,66 $\log_{10}$ (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 replicazioni/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo o in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale di 0% dei pazienti hanno mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione

Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.
Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2 8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale , una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità di indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 200 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

Le capsule di CRIXIVAN 200 mg sono color bianco opaco e codificate in blu.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 12 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 200 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato, che corrispondono a 400 mg di indinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1, che presentano immunodeficienza in fase avanzata o progressiva, in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

L'associazione con zidovudina, zidovudina/didanosina e zidovudina/lamivudina riduce la carica virale nel siero e aumenta la conta delle cellule CD4. Un'analisi preliminare di studi iniziali ancora in corso indica che l'indinavir rallenta il decorso della malattia. Sono in corso studi clinici per confermare i benefici clinici dell'indinavir.

Vedere la sezione 5.1 per i risultati di farmacodinamica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato di CRIXIVAN è 800 mg per os ogni 8 ore.

CRIXIVAN deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali (ad es., analoghi nucleosidici).

Le capsule devono essere ingerite intere.
Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di dosaggio conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del farmaco, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore il paziente beva almeno 1,5 litri di liquidi.

A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di indinavir, quando somministrato in concomitanza con ketoconazolo, è necessario ridurre il dosaggio di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, il dosaggio di CRIXIVAN deve essere ridotto a 600 mg ogni 8 ore.

Il trattamento medico di pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi deve prevedere un adeguato apporto idrico e tenere in considerazione un'eventuale riduzione del dosaggio a 600 mg ogni 8 ore. Sebbene sia possibile che questo dosaggio sia associato ad un più basso rischio di nefrolitiasi, esso può anche essere associato ad una riduzione della attività antiretrovirale di

indinavir. Pertanto, i potenziali rischi e benefici di una riduzione del dosaggio devono essere attentamente valutati. Vedere anche la Sezione 5.1.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità clinicamente significativa verso qualsiasi componente di questo prodotto.

Indinavir non deve essere somministrato in concomitanza a farmaci con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare un'inibizione competitiva del metabolismo di questi farmaci e genera la potenzialità che si verifichino eventi indesiderati gravi e/o che mettono in pericolo la vita del paziente quali aritmie cardiache (ad es., terfenadina, astemizolo, cisapride), sedazione prolungata o depressione respiratoria (ad es., alprazolam, triazolam e midazolam).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Manifestazioni di nefrolitiasi, comprendenti dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), sono stati riportati nel 2,6% dei pazienti (55 su 2077) che ricevevano la dose raccomandata di CRIXIVAN (2,4 g/die) e nel 7% dei pazienti (7 su 100) che ricevevano CRIXIVAN a dosaggi giornalieri superiori a 2,4 g. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con CRIXIVAN (vedere **Posologia e modo di somministrazione**).

In pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi può essere necessaria una riduzione del dosaggio di CRIXIVAN in considerazione del ridotto metabolismo dell'indinavir farmaco (vedere **Posologia e modo di somministrazione**). Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come farmaco immodificato o in forma di metaboliti.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti valutati erano uomini di razza caucasica.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate.

Pazienti trattati con rifampicina, rifabutina o cronicamente con aciclovir sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica. Tuttavia, i pazienti trattati in modo discontinuo con aciclovir non sono stati esclusi dagli studi clinici.

Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilitá di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Sono stati eseguiti studi specifici sull'interazione farmacologica tra indinavir ed i seguenti farmaci: zidovudina, zidovudina/lamivudina, stavudina, trimetoprim/sulfametossazolo, fluconazolo, isoniazide, claritromicina, chinidina, cimetidina e un contraccettivo orale (noretindrone/etinilestradiolo 1/35). Con questi farmaci non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica. Interazioni clinicamente significative con altri farmaci vengono descritte di seguito.

Rifabutina
E' stata osservata una interazione farmacologica clinicamente significativa con la rifabutina. La somministrazione di indinavir al dosaggio di 800 mg ogni 8 ore con rifabutina al dosaggio di 300 mg una volta al giorno per 10 giorni ha determinato una diminuzione del 34% dell'AUC ed una diminuzione del 25% della C_{max} dell'indinavir. Al contrario, la AUC e la C_{max} della rifabutina sono aumentate di circa il 173% e del 134% rispettivamente, il che rappresenta una interazione clinicamente significativa. Questo aumento delle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente correlato alla inibizione, da parte dell'indinavir, del metabolismo della rifabutina mediato dal CYP3A4. Quando indinavir e rifabutina vengono somministrati in concomitanza, è necessario dimezzare il dosaggio standard della rifabutina.

Ketoconazolo
La somministrazione di una dose di 400 mg di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, con una dose di 400 mg di indinavir ha determinato un aumento del 62% dell'AUC dell'indinavir, clinicamente rilevante, e un aumento del 14% della C_{max} dell'indinavir. Quando indinavir e ketoconazolo vengono somministrati in concomitanza, deve essere considerata una riduzione del dosaggio di indinavir a 600 mg ogni 8 ore.

Rifampicina
Non sono ancora disponibili i dati farmacocinetici di uno studio di interazione con rifampicina. Poiché la rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e potrebbe far diminuire marcatamente la concentrazione plasmatica di indinavir, la somministrazione contemporanea di CRIXIVAN e rifampicina va evitata.

Altro
Uno studio sull'interazione tra indinavir e metadone non è stato effettuato. L'uso concomitante può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del metadone. La rilevanza clinica di questo dato non è nota.

Uno studio regolamentare sull'interazione tra indinavir e itraconazolo non è stato effettuato. Poiché l'itraconazolo è un potente inibitore del CYP3A4, l'uso concomitante potrebbe determinare aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'uso concomitante di altri farmaci induttori del CYP3A4, quali il fenobarbitale, la fenitoina, il desametazone e la carbamazepina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.

L'efficacia e la sicurezza dell'indinavir in associazione con altri inibitori della proteasi non è stata dimostrata. E' probabile che la somministrazione concomitante con il ritonavir determini aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dell'indinavir.

Non è stato eseguito uno studio regolamentare di interazione farmacologica tra indinavir e didanosina. Tuttavia, è possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir; l'acido d'altro canto degrada rapidamente la didanosina, la quale è formulata con sostanze tampone che aumentano il pH. Indinavir e didanosina devono essere somministrate ad almeno 1 ora di distanza l'una dall'altra, a stomaco vuoto (consultare la scheda tecnica della didanosina). In uno studio clinico l'attività antiretrovirale è risultata inalterata quando la didanosina è stata somministrata tre ore dopo il trattamento con indinavir.

Per un assorbimento ottimale, indinavir deve essere somministrato con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa indinavir può essere assunto con un pasto leggero, a basso contenuto di grassi. L'assorbimento di indinavir è ridotto quando il farmaco viene assunto con pasti ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Uso in gravidanza
CRIXIVAN non è stato studiato in donne in gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, CRIXIVAN deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto.

Durante il trattamento con CRIXIVAN si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come bilirubina indiretta, nel 10% dei pazienti trattati con indinavir. Poiché non è noto se indinavir peggiorerà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione sull'opportunità di usare CRIXIVAN in donne in gravidanza al momento del parto (vedere **Effetti indesiderati**).

Studi di tossicità sullo sviluppo effettuati in ratti e in conigli, a dosaggi simili o di poco più elevati rispetto a quelli utilizzati nell'uomo non hanno mostrato evidenze di teratogenicità. Nel ratto non sono state osservate alterazioni esterne o viscerali correlate al trattamento. Nel ratto sono state osservate modificazioni scheletriche, che comprendevano un aumento dell'incidenza di costole soprannumerarie (a dosi uguali o inferiori a quelle utilizzate nell'uomo) e di costole cervicali (a dosi simili o di poco più elevate rispetto a quelle utilizzate nell'uomo). Nel coniglio non sono state osservate modificazioni esterne, viscerali o scheletriche correlate al trattamento. In entrambe le specie non sono stati osservati aborti, né effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso del feto.

Uso durante allattamento
Le autorità sanitarie raccomandano che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se indinavir è escreto nel latte umano. Tuttavia, è stato dimostrato che l'indinavir viene escreto nel latte di ratto ed è stato anche associato ad un basso peso corporeo del piccolo durante l'allattamento. Finchè non saranno disponibili ulteriori dati, le donne devono sospendere l'allattamento durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non ci sono dati che indichino che l'indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, l'indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano uomini di razza caucasica (15% donne).

L'indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la severità dei principali effetti indesiderati conosciuti associati all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Gli eventi clinici indesiderati segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, verificatisi in una percentuale $\geq$ 5% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione (n = 309) per 24 settimane sono elencati di seguito. Molti

di questi eventi indesiderati sono stati identificati come una condizione comune preesistente o di frequente rilevanza clinica in questa popolazione di pazienti. Questi eventi indesiderati sono stati: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/faticabilità (24,3%), rash (19,1%), alterazione del gusto (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiri (10,7%), dispepsia (10,7%), flatulenza (7,8%), insonnia (7,4%), prurito (7,4%), iperestesia (7,1%), secchezza delle fauci (6,8%), disuria (6,5%), rigurgito acido (6,5%), parestesia (5,2%) e mialgia (5,2%). Ad eccezione della secchezza della cute, del rash e dell'alterazione del gusto, l'incidenza di eventi clinici indesiderati è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione. Il profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN, da solo o in associazione, per 48 settimane.

Nefrolitiasi che comprende dolore al fianco associato o meno ad ematuria (anche ematuria microscopica), è stata riportata nel 2,6% (55 su 2077) di pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. Questi episodi sono stati considerati correlati al farmaco e non sono stati associati ad alterazione della funzionalità renale. Gli episodi di nefrolitiasi si sono verificati più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a con dosi inferiori ai 2,4 g/die.

Esami di laboratorio
Alterazione dei valori di laboratorio riportati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco, in una percentuale ≥ 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione, sono stati: aumenti del VCM, della SGOT e della SGPT, della bilirubina indiretta e della bilirubina sierica totale; riduzione dei neutrofili; ematuria, proteinuria e cristalluria.

Casi isolati di iperbilirubinemia asintomatica (bilirubina totale ≥ 2,5 mg/dl, 43 μmol/l), riferiti prevalentemente come bilirubina indiretta elevata e raramente associati ad aumenti della SGOT, della SGPT o della fosfatasi alcalina, si sono verificati in circa il 10% dei pazienti trattati con CRIXIVAN somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzioni del dosaggio e i valori della bilirubina sono gradualmente ritornati verso i valori basali. L'iperbilirubinemia si è verificata più frequentemente con dosi superiori ai 2,4 g/die rispetto a con dosi inferiori ai 2,4 g/die.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio nell'uomo. Non è noto se l'indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente antivirale, codice ATC J05AX07

Meccanismo d'azione
Indinavir inibisce la proteasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 ricombinante, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. L'indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia
L'indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI_{95}) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane infettate con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e in monociti/macrofagi prelevati da individui infettati con SF 162, una variante virale macrofago-tropica. L'indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate mitogenicamente, infettate con diversi isolati clinici, provenienti da individui infettati dall'HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica. L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e o zidovudina o didanosina o un inibitore della transcriptasi inversa di natura non nucleosidica.

Resistenza farmacologica
In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 rimaneva spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si verificava perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa era tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza era correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, la cui espressione era rappresentata da sostituzioni aminoacidiche nella proteasi.

Sono state identificate almeno undici posizioni aminoacidiche residue della proteasi dell'HIV-1, la cui sostituzione è associata a resistenza. Nessuna singola sostituzione era in grado di produrre una resistenza agli inibitori valutabile. In generale, elevati livelli di resistenza derivano dalla co-espressione di un numero di sostituzioni superiore alle undici posizioni identificate. Da quanto è apparso, le sostituzioni in queste posizioni si accumulano sequenzialmente, come risultato, probabilmente, di una replicazione virale in atto.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con CRIXIVAN veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con CRIXIVAN deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti dell'indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che esprime almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti dell'indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

La terapia di associazione con CRIXIVAN viene preferita per i problemi causati dall'insorgenza di resistenza.

Resistenza crociata
Isolati di pazienti con HIV-1 in cui la sensibilità all'indinavir era diminuita, hanno fornito espressioni di resistenza crociata, diverse per tipo e grado, verso diversi inibitori della proteasi dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso l'indinavir.

Effetti farmacodinamici

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali, riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/ mm^3.

Gli effetti di indinavir (da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali) sui *marker* biologici di attività della malattia, conta delle cellule CD4 e RNA virale sierico, sono stati valutati in diversi studi che hanno coinvolto pazienti sieropositivi all'HIV-1 con conta delle cellule CD4 < 500 cellule/mm^3. Questi studi hanno documentato che l'indinavir al dosaggio di 2,4 g/die è stato costantemente associato ad aumenti di 90-100 cell/mm^3 della conta mediana delle cellule CD4 e a riduzioni mediane di RNA virale sierico, che superavano 1 log_{10} replicazioni/ml, che si sono mantenuti per almeno 24 settimane. Circa il 40% di questi pazienti hanno mostrato riduzioni dei livelli sierici di RNA virale al di sotto di 500 replicazioni/ml, il limite di rilevazione dell'esame.

In uno studio a 24 settimane, i declini mediani dell'RNA virale sierico nel gruppo trattato con indinavir da solo, nel gruppo trattato con indinavir in associazione con zidovudina e lamivudina e nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina sono stati rispettivamente di 0,67 log_{10} (89%), 1,88 log_{10} (98%) e 0,66 log_{10} (78%). A 24 settimane le percentuali di pazienti i cui livelli sierici di RNA virale si sono ridotti al di sotto del limite di rilevazione del test (<500 replicazioni/ml) sono state del 35% e del 91% nei gruppi trattati con indinavir, rispettivamente da solo o in associazione. Alla 24ª settimana, nel gruppo zidovudina più lamivudina un totale di 0% dei pazienti hanno mostrato questo livello sierico di RNA virale. Il valore mediano della conta delle cellule CD4 è aumentato in tutti i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in 0,8 ± 0,3 ore (media ± DS). A dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir leggermente maggiori rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1000 mg, il discostamento dal livello proporzionale alla dose è meno evidente. Data la breve emivita, 1,8 ± 0,4 ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure, corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

Distribuzione

Nell'uomo non è stato osservato un forte legame dell'indinavir con le proteine plasmatiche (frazione non legata 39%). Non ci sono dati sull'uomo riguardo il passaggio dell'indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glicuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il citocromo CYP3A4 è il solo isoenzima del P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo dell'indinavir.

L'analisi di campioni di sangue e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti dell'indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteasi.

Eliminazione
Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi superiori al *range* di dosaggio di 200-1000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un aumento proporzionale alla dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 ml/min) dell'indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% dell'indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del farmaco immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1000 mg. L'indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti
Da quanto appare la farmacocinetica dell'indinavir non è influenzata né dal sesso né dalla razza.
Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo dell'indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media dell'indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

In uno studio su pazienti sieropositivi per l'HIV trattati con un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, i valori raggiunti allo stato di equilibrio della AUC, delle concentrazioni plasmatiche di picco e le concentrazioni plasmatiche a 8 ore dalla somministrazione sono rispettivamente 28,713 nM h, 11,144 nM e 211nM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non erano associati a lesioni renali indotte dal farmaco. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. E' stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die era associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato un passaggio limitato del farmaco nel tessuto cerebrale , una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità - In studi con o senza attivazione metabolica l'indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità - Gli studi di cancerogenicità di indinavir sono in corso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni capsula contiene come eccipienti: lattosio anidro e magnesio stearato. Gli eccipienti che costituiscono la capsula sono: gelatina, biossido di titanio, silice colloidale, sodio lauril solfato. Le capsule da 400 mg sono marcate con inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

Le capsule di CRIXIVAN 400 mg sono color bianco opaco e codificate in verde.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di stabilità

Il periodo di validità è 12 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Sensibile all'umidità. Conservare la confezione ben chiusa.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CRIXIVAN 400 mg è fornito in flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 o 180 capsule.

Il flacone contiene un contenitore con un essiccante che deve rimanere nel flacone. Avvisare il paziente di non ingerire l'essiccante.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALLA FABBRICAZIONE

Fabbricante della specialità medicinale finita e responsabile dell'importazione e della distribuzione della partita nello Spazio economico europeo :

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, Olanda

Autorizzazione alla fabbricazione rilasciata il 13 febbraio 1996 dal Ministero della Sanità, benessere e sport, P.O Box 5850, 5850 HW Rijswijk, Olanda.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL DETENTORE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il richiedente, dopo esser stato consultato, si è impegnato a fornire all'EMEA, entro tempi specificati, le informazioni richieste dal CPMP (lettera del 19 giugno 1996).

Gli impegni relativi agli aspetti clinici presentati nella parte 1 formeranno la base della rivalutazione del profilo utili/rischi della specialità medicinale ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2 del regolamento 2309/93 del Consiglio e della parte 4, punto G dell'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio.

1. Riesame

Sugli studi 033 (indinavir contro zidovudine contro indinavir/zidovudine), 037 (indinavir contro stavudine contro indinavir/stavudine) e 039 (indinavir contro zidovudine/lamivudine contro zidovudine/lamivudine/indinavir) devono essere presentati regolari rapporti ogni 6 mesi in seguito al parere del CPMP; i rapporti finali devono essere presentati il più presto possibile e comunque non oltre il 31 dicembre 1997.

Per quanto riguarda gli studi clinici finali 028 (indinavir contro zidovudine contro indinavir/zidovudine) e ACTG320 (zidovudine/lamivudine contro zidovudine/lamivudine/indinavir), i risultati devono essere presentati entro il 30 giugno 1998. Ogni sei mesi devono essere presentati regolari rapporti di tali studi. I risultati della prevista analisi intermedia (028) devono essere presentati appena otenuti.

2. Altri obblighi

1. Devono essere usate esclusivamente capsule Capsugel. Possono essere usate capsule Shionogi soltanto a patto che siano conformi alle stesse specifiche.

2. Il richiedente deve sviluppare un metodo di analisi specifico per il composto I delle capsule Crixivan entro il 31 ottobre 1996 e rivalutare le specifiche relative alla durata di conservazione degli agenti degradanti, quando sono stati raccolti i dati di produzione su due anni interi.

3. La prova dei metalli pesanti (Farmacopea europea) che utilizza solfuro di idrogeno al posto di tioacetammide alla fonte di solfato deve essere descritta in dettaglio e convalidata entro il 31 ottobre 1996.

4. I dati di stabilità a tempo pieno sui lotti del prodotto finito devono essere presentati entro il 31 dicembre 1997.

5. Una prova di identificazione per le sostanze plastiche deve essere inserita nelle specifiche di routine per i sistemi di chiusura entro il 31 ottobre 1996.

6. I risultati delle prove cliniche controllate che studiano le interazioni con i seguenti prodotti devono essere forniti al termine delle prove e comunque non oltre il termine specificato qui sotto per ciascun prodotto:

- metadone (entro il 31 luglio 1997)
- rifampicina (entro il 30 novembre 1996)
- le raccomandazioni sulla dose durante una terapia concomitante a base di rifabutina devono essere rafforzate (entro il 31 dicembre 1997)
- le raccomandazioni sulla dose durante una terapia concomitante a base di chetoconazolo devono essere rafforzate (entro il 31 luglio 1997)
- alimenti (entro il 30 settembre 1997)

7. La società è invitata a presentare entro tempi specificati qui sotto, un progetto di sviluppo per pazienti pediatrici e accetta di informare l'EMEA sul risultato di tali ricerche:

- risultati dello studio di efficacia attualmente in corso con la formulazione in capsule su bambini (>3 anni - 18 anni) basato su indicatori sostitutivi di efficacia, entro il 30 giugno 1997.

- risultati sulla fattibilità di una formulazione liquida e informazioni farmacocinetiche ricavate da adulti trattati con tale formulazione, entro il 30 settembre 1997. Sulla base di questi risultati sarà presa una decisione in merito ad un'eventuale continuazione delle ricerche sui bambini.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

180 Capsule
CRIXIVAN 200 mg
Indinavir

1 capsula contiene:
Indinavir solfato pari a indinavir 200 mg, lattosio anidro, coloranti [biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina] e altri componenti.

Le capsule devono essere ingerite intere.
Sensibile all' umidità, tenere il flacone ben chiuso e al riparo dall' umidità.
L' essiccante non deve essere rimosso dal flacone.
L' essiccante non deve essere ingerito.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.
Medicinale da dispensarsi dietro presentazione di prescrizione medica.

Lotto n°:
Scadenza: Mese/Anno

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

270 Capsule
CRIXIVAN 200 mg
Indinavir

1 capsula contiene:
Indinavir solfato pari a indinavir 200 mg, lattosio anidro, coloranti [biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina] e altri componenti.

Le capsule devono essere ingerite intere.
Sensibile all' umidità, tenere il flacone ben chiuso e al riparo dall' umidità.
L' essiccante non deve essere rimosso dal flacone.
L' essiccante non deve essere ingerito.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.
Medicinale da dispensarsi dietro presentazione di prescrizione medica.

Lotto n°:
Scadenza: Mese/Anno

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

360 Capsule
CRIXIVAN 200 mg
Indinavir

1 capsula contiene:
Indinavir solfàto pari a indinavir 200 mg, lattosio anidro, coloranti [biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina] e altri componenti.

Le capsule devono essere ingerite intere.
Sensibile all' umidità, tenere il flacone ben chiuso e al riparo dall' umidità.
L' essiccante non deve essere rimosso dal flacone.
L' essiccante non deve essere ingerito.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.
Medicinale da dispensarsi dietro presentazione di prescrizione medica.

Lotto n°:
Scadenza: Mese/Anno

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

90 Capsule
CRIXIVAN 400 mg
Indinavir

1 capsula contiene:
Indinavir solfato pari a indinavir 400 mg, lattosio anidro, coloranti [biossido di titanio (E 171), ossido di ferro (E 172) e E 132 indigotina] e altri componenti.

Le capsule devono essere ingerite intere.
Sensibile all' umidità, tenere il flacone ben chiuso e al riparo dall' umidità.
L' essiccante non deve essere rimosso dal flacone.
L' essiccante non deve essere ingerito.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.
Medicinale da dispensarsi dietro presentazione di prescrizione medica.

Lotto n°:
Scadenza: Mese/Anno

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

180 Capsule
CRIXIVAN 400 mg
Indinavir

1 capsula contiene:
Indinavir solfato pari a indinavir 400 mg, lattosio anidro, coloranti [biossido di titanio (E 171), ossido di ferro (E 172) e E 132 indigotina] e altri componenti.

Le capsule devono essere ingerite intere.
Sensibile all' umidità, tenere il flacone ben chiuso e al riparo dall' umidità.
L' essiccante non deve essere rimosso dal flacone.
L' essiccante non deve essere ingerito.
Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.
Prima dell'uso leggere attentamente il foglietto illustrativo.
Medicinale da dispensarsi dietro presentazione di prescrizione medica.

Lotto n°:
Scadenza: Mese/Anno

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:

B - FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

CRIXIVAN (indinavir) capsule 200 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si ha già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 200 mg contengono 250 mg di indinavir solfato corrispondenti a 200 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 200 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171) e E 132 indigotina.

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza nell'uomo (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV. Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.
L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina, desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?
CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 4 capsule da 200 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per la formazione di calcoli renali.

E' importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

Cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono: dolore forte e improvviso alla schiena, causato da calcoli renali, associato o meno a sangue nelle urine; debolezza/faticabilità; dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; rash; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 74 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato ____________________

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Luxembourg
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Nederland
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Deutschland
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Österreich
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 0222/36 15 50 0

Ελλάδα
Κηφισίας 32 Μέγαρο ΑΘΗΝΑ
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

Portugal
Rua Consiglieri Pedroso,121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

España
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

Suomi
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 90/804650

France
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 1 47 54 87 00

Sverige
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

Ireland
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

United Kingdom
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

Italia
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO
CRIXIVAN (indinavir) capsule 400 mg

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo prima di iniziare l'assunzione del medicinale, anche se si ha già letto un foglietto illustrativo di CRIXIVAN, in quanto è possibile che alcune informazioni siano cambiate rispetto al foglietto precedente. La prescrizione del farmaco viene fatta dal medico per un singolo paziente. Il farmaco non deve essere somministrato a nessun altro.

Cosa è CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN da 400 mg contengono 500 mg di indinavir solfato corrispondenti a 400 mg di indinavir.

Inoltre, CRIXIVAN contiene i seguenti eccipienti: lattosio anidro, magnesio stearato, gelatina, silice colloidale, sodio lauril solfato e biossido di titanio (E 171). CRIXIVAN è disponibile in capsule da 400 mg. Le capsule sono marcate con un inchiostro da stampa contenente biossido di titanio (E 171), E 132 indigotina e ossido di ferro (E 172).

CRIXIVAN appartiene alla classe di farmaci denominati inibitori della proteasi. E' attivo verso il virus di immunodeficienza nell'uomo (HIV), aiutando a ridurre il numero di particelle virali nel sangue.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MERCK SHARP & DOHME Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore
Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

Perché il medico ha prescritto CRIXIVAN?

Il medico ha prescritto CRIXIVAN per l'infezione dell'HIV. Informazioni complete sull'effetto clinico di CRIXIVAN non sono ancora disponibili ma sono in corso ulteriori studi.
L'infezione da HIV è una malattia che si trasmette attraverso il contatto ematico o sessuale con un individuo infetto.

CRIXIVAN non è una cura per l'infezione da HIV ed è possibile che continuino a svilupparsi infezioni o altre malattie associate alla malattia da HIV. Quindi, in corso di trattamento con CRIXIVAN si deve rimanere sotto controllo medico.

Il trattamento con CRIXIVAN non ha mostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui attraverso il contatto sessuale o la contaminazione ematica.

CRIXIVAN ha mostrato di ridurre sensibilmente il numero di particelle dell'HIV nel sangue. I benefici clinici di questo effetto sono in corso di studio.

Quando non deve essere assunto CRIXIVAN?

CRIXIVAN non deve essere assunto in caso di reazione allergica grave a qualsiasi componente del prodotto.

Di cosa si deve informare il proprio medico curante prima di assumere CRIXIVAN?

Informare il medico curante di qualsiasi problema medico che si abbia al momento o avuto in passato, comprese malattia del fegato dovuta a cirrosi o allergie.

In caso si abbiano problemi renali, informarne il medico.

Poichè è necessario bere una grande quantità di liquidi durante la terapia con CRIXIVAN, informare il proprio medico se si hanno restrizioni dell'apporto di liquidi.

Uso in gravidanza e allattamento

Non è noto se CRIXIVAN sia dannoso al bambino quando somministrato alla gestante. In caso di gravidanza CRIXIVAN deve essere assunto solo se il medico curante lo ritiene assolutamente necessario.

Informare il proprio medico curante se si è in stato di gravidanza o si intende intraprendere una gravidanza.

In caso di allattamento informarne il medico.

Uso nei bambini

CRIXIVAN non deve essere somministrato ai bambini.

E' possibile assumere CRIXIVAN con altri medicinali?

CRIXIVAN può essere assunto con altri farmaci che vengono comunemente usati in caso di infezione da HIV. Questi includono: zidovudina, didanosina, lamivudina, stavudina, chinidina, cimetidina, claritromicina, isoniazide, fluconazolo e trimetoprim/sulfametossazolo. Non sono stati effettuati studi con altri farmaci della stessa classe (inibitori della proteasi). Comunque, ci sono dei medicinali che non possono essere assunti con CRIXIVAN o che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN. Farmaci che non possono essere assunti con CRIXIVAN sono rifampicina, terfenadina, astemizolo, cisapride, alprazolam, triazolam e midazolam. Farmaci che richiedono un dosaggio più basso di quel medicinale o di CRIXIVAN sono rifabutina e ketoconazolo. Consultare il medico anche se si stanno assumendo itraconazolo, fenobarbitale, fenitoina,. desametazone, carbamazepina, ritonavir, metadone o qualsiasi altro medicinale.

Informare sempre il medico curante di tutti i farmaci con cui si è in terapia o che si dovranno assumere, inclusi quelli acquistabili senza prescrizione medica.

E' possibile guidare o usare macchinari durante l'uso di CRIXIVAN?

Non ci sono informazioni specifiche che indichino che CRIXIVAN interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, in corso di trattamento con CRIXIVAN sono stati riportati capogiri e annebbiamento della vista. In caso si verifichino questi eventi evitare di guidare e di usare macchinari.

Come si deve assumere CRIXIVAN?

CRIXIVAN è fornito in capsule e deve quindi essere assunto per bocca. La dose abituale è 800 mg somministrati con 2 capsule da 400 mg ad intervalli regolari di otto ore. Per ottenere la massima efficacia, è necessario assumere CRIXIVAN ad intervalli di 8 ore.

Le capsule di CRIXIVAN devono essere ingerite intere.

CRIXIVAN deve essere assunto a digiuno con acqua 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Eventualmente invece dell'acqua CRIXIVAN può essere assunto con latte scremato o parzialmente scremato, succo di frutta, caffè o tè. Se CRIXIVAN non può essere assunto senza cibo è consentito un pasto leggero a basso contenuto di grassi, come ad esempio, pane tostato con marmellata, succo di frutta, e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero, oppure un pasto leggero come corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero. In ogni altro momento è possibile mangiare qualsiasi cosa.

L'assunzione di CRIXIVAN con cibi ad elevato contenuto calorico, lipidico o proteico riduce l'assorbimento del farmaco da parte dell'organismo e di conseguenza l'efficacia.

CRIXIVAN è stato causa di calcolosi renale in alcuni pazienti. Pertanto è importante bere almeno 1,5 litri di liquidi (circa 48 once) nell'arco delle 24 ore, in corso di terapia con CRIXIVAN, per la formazione di calcoli renali.

E' importante assumere CRIXIVAN esattamente come prescritto dal medico curante e non interrompere il trattamento senza aver consultato preventivamente il medico.

Cosa si deve fare nel caso non venga assunta una dose?

Assumere CRIXIVAN 3 volte al giorno ad intervalli regolari di 8 ore. Tuttavia, qualora per dimenticanza non venisse assunta una dose, saltare la dose dimenticata e continuare secondo lo schema di dosaggio usuale.

Quali effetti indesiderati può avere CRIXIVAN?

Qualsiasi farmaco può avere effetti secondari o indesiderati, che vengono chiamati effetti collaterali. CRIXIVAN ha mostrato di essere in genere ben tollerato. Gli effetti collaterali comprendono: dolore forte e improvviso alla schiena, causato da calcoli renali, associato o meno a sangue nelle urine; debolezza/faticabilità; dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; capogiri; mal di testa; cute secca; rash; alterazione del gusto; vomito; flatulenza; insonnia; sensibilità cutanea ridotta o anormale; e dolore muscolare.

Con CRIXIVAN possono verificarsi altri effetti collaterali. Per ulteriori informazioni sugli effetti collaterali, rivolgersi al medico o al farmacista; entrambi hanno una lista più completa degli effetti collaterali. Qualora compaiano i suddetti effetti collaterali o qualsiasi altro sintomo atipico, avvisare prontamente il medico. Se l'effetto persiste o peggiora rivolgersi ad un centro medico.

Inoltre, informare il medico di qualsiasi evento o sintomo che suggerisca una reazione allergica dopo aver assunto CRIXIVAN.

In caso di intolleranza al lattosio informarne il medico. Ogni capsula contiene 149 mg di lattosio (anidro). E' probabile che questa quantità sia insufficiente per indurre sintomi specifici di intolleranza.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come saperne di più su CRIXIVAN?

Sul foglietto illustrativo non sono riportate tutte le informazioni sul farmaco. Il medico curante e il farmacista sono in grado di dare informazioni più dettagliate su CRIXIVAN e sulla infezione da HIV.

Qual è la durata del medicinale?

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione. I primi due numeri indicano il mese; gli ultimi due numeri indicano l'anno.

Come si deve conservare CRIXIVAN?

Le capsule di CRIXIVAN sono sensibili all'umidità. Conservare CRIXIVAN nel flacone originale, ben chiuso e protetto dall'umidità. Non rimuovere il contenitore con l'essiccante dal flacone. Non inghiottire l'essiccante.

Tenere CRIXIVAN lontano dalla portata dei bambini.

Questo foglietto illustrativo è stato revisionato ____________________

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België
Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135
1180 Bruxelles/Brussel
Tel. 02/373 42 11

Danmark
Smedeland 8
2600 Glostrup
Tlf. 43 28 77 66

Deutschland
Lindenplatz 1
D-85540 Haar
Tel. 089/45611 0

Ελλάδα
Κηφισίας 32 Μέγαρο ΑΘΗΝΑ
Παράδεισος Αμαρουσίου, 151 25
Τηλ.01/6850.984-6

España
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 MADRID
Tel. 91/321 06 00

France
3, Avenue Hoche
75114 Paris Cedex 08
Tel. 1 47 54 87 00

Ireland
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
UK
Tel. 01992/467272

Italia
via G. Fabbroni, 6
00191 ROMA
Tel. 06/361911

Luxembourg
Chaussée de Waterloo 1135
1180 Bruxelles
Belgique
Tel. 02/373 42 11

Nederland
Postbus 581
2003 PC Haarlem
Tel. 023/5153153

Österreich
Gunoldstr. 14
A-1190 Wien
Tel. 0222/36 15 50 0

Portugal
Rua Consiglieri Pedroso,121-123
Queluz de Baixo
2745 Queluz
Tel. 01/4347000

Suomi
PL 98
02231 ESPOO
Puh. 90/804650

Sverige
Box 7125
192 07 Sollentuna
Tel. 08/626 1400

United Kingdom
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Tel. 01992/467272

96A7480

DECRETO MINISTERIALE 5 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Invirase - Saquinavir.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali, con i numeri:

EU/1/96/026/001 Invirase - 200 mg - capsule - 270 capsule - via orale,

Titolare AIC: Roche Registration Ltd., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Vista la decisione della Commissione europea n. 2724 del 7 ottobre 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 8 ottobre 1996, pervenuta a questa amministrazione in data 30 ottobre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Invirase, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/93,

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h*), della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Invirase - Saquinavir, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Invirase debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 22 ottobre 1996;

Sentito il parere espresso dalla Commissione nazionale per la lotto contro l'AIDS e le patologie infettive emergenti e riemergenti nella seduta del 28 ottobre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Invirase nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Invirase - 200 mg - capsule - 270 capsule - via orale;

AIC n. 030675019/E (in base 10) 0X842C (in base 32).

Art. 2

La specialità medicinale Invirase - Saquinavir ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H: uso limitato ad unità operative di malattie infettive, ospedaliere ed universitarie ed altre unità operative prevalentemente impegnate secondo i piani regionali nelle attività di assistenza ai soggetti con infezione da HIV.

La classificazione in H non preclude la possiblità di distribuzione territoriale nè di impiego domiciliare del farmaco, anche alla luce delle disposizioni della legge n. 135/1990

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale Invirase - Saquinavir per la cessione ai centri di cui all'art. 2 del presente decreto, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

Invirase - 200 mg - capsule - 270 capsule - via orale;

Prezzo L. 580.000 + I.V.A.,

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base della deliberazione del CIPE 25 febbraio 1994 e successive modifiche.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 5 novembre 1996

Il dirigente: De Rose

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INVIRASE

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Una capsula di Invirase contiene saquinavir mesilato pari a 200 mg di saquinavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Invirase in combinazione con gli antiretrovirali analoghi nucleosidici e indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e con immunodeficienza avanzata o progressiva.
I benefici clinici della terapia di combinazione con Invirase e zalcitabina sull'infezione da HIV, in termini di progressione clinica e sopravvivenza, sono stati confermati da uno studio controllato in pazienti pretrattati con zidovudina per periodi prolungati.
Sono in corso studi clinici per confermare il beneficio clinico di saquinavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali. Vedere anche la sezione 5.1 "Proprietà Farmacodinamiche".

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 16 anni.
La posologia consigliata per la terapia di combinazione con analoghi nucleosidici è di 600 mg di Invirase tre volte al giorno entro due ore dopo i pasti. Per il dosaggio raccomandato degli analoghi nucleosidici in terapia di combinazione ci si deve riferire al testo contenente le complete informazioni prescrittive di questi farmaci. Per informazioni su particolari gruppi di pazienti vedere la sezione 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso".

Aggiustamento della dose

Invirase nella terapia di combinazione : per effetti tossici che possono essere associati a Invirase, il trattamento con Invirase deve essere interrotto. Invirase non è raccomandato a dosi inferiori a 600 mg tre volte al giorno.

Alterata funzionalità epatica e/o renale: per informazioni in caso di alterata funzionalità epatica e renale vedere la sezione 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego".

4.3 Controindicazioni

Invirase è controindicato in pazienti con ipersensibilità al saquinavir o a uno qualsiasi dei componenti contenuti nella capsula.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che saquinavir non costituisce una cura dell'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare malattie associate all'infezione da HIV in fase avanzata, comprese le infezioni opportunistiche. I pazienti devono essere inoltre avvertiti che possono manifestarsi effetti tossici associati alla somministrazione contemporanea di altri farmaci come zalcitabina e zidovudina.

Alterata funzionalità epatica: in caso di alterata funzionalità da lieve a moderata non è necessario nessun aggiustamento iniziale della dose raccomandata.
Non è stato studiato l'uso di saquinavir in pazienti con gravi disfunzioni epatiche. In assenza di tali studi, devono essere prese precauzioni, poichè si possono verificare incrementi dei livelli di saquinavir.

Alterata funzionalità renale: la clearance renale costituisce solo una via di eliminazione di minore importanza, in quanto la maggior parte del metabolismo ed eliminazione di saquinavir avvengono per via epatica. Perciò in pazienti con alterata funzionalità renale non è necessario nessun aggiustamento iniziale della dose. Comunque, non sono stati effettuati studi in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale, e devono essere prese precauzioni durante la somministrazione di saquinavir in questa popolazione.

Pazienti con diarrea cronica o malassorbimento: non sono disponibili informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza di saquinavir in pazienti con diarrea cronica o malassorbimento, dal momento che tali pazienti non sono stati studiati. Non è noto se i pazienti con tali condizioni abbiano livelli di farmaco subterapeutici.

Pazienti giovani e anziani: non è stata definita la sicurezza e l'efficacia di saquinavir nei pazienti con infezione da HIV di età inferiore a 16 anni. L'esperienza con pazienti di età superiore a 60 anni è limitata.

Intolleranza al lattosio: ogni capsula contiene lattosio (anidro) 63,3 mg. Questa quantità non è probabilmente sufficiente ad indurre sintomi specifici di intolleranza.

Uso in gravidanza e allattamento: vedere sezione 4.6

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d' azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilitá di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

L'uso concomitante di saquinavir e zalcitabina e/o zidovudina è stato studiato in pazienti adulti. L'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione di ciascuno di questi farmaci rimangono invariati quando vengono assunti insieme.

Ranitidina: quando saquinavir è stato somministrato con ranitidina e cibo si è verificato un incremento dell'esposizione rispetto a quando il saquinavir è stato somministrato soltanto con il cibo. Ciò ha determinato un incremento dei valori dell'AUC del 67%. Tale incremento non è ritenuto clinicamente rilevante e non è raccomandato un aggiustamento della dose.

Succo di pompelmo: nel volontario sano la singola somministrazione contemporanea di saquinavir e succo di pompelmo determina un incremento dell'esposizione al saquinavir dal 50% al 100%, rispettivamente, per il succo di pompelmo normale e a doppia concentrazione. Tale incremento non è ritenuto clinicamente rilevante e non è raccomandato un aggiustamento della dose.

Associazioni non consigliate: la rifampicina (600 mg una volta al giorno) ha dimostrato di produrre diminuzioni dell'80% delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir.
La rifampicina non deve essere somministrata contemporaneamente a saquinavir, poichè può determinare concentrazioni subterapeutiche di saquinavir. Anche la rifabutina riduce le concentrazioni plasmatiche di saquinavir del 40%. Altri farmaci che inducono il CYP3A4 (per esempio fenobarbitale, fenitoina, desametasone, carbamazepina) possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche di saquinavir. Se la terapia con tali farmaci è necessaria, i medici devono prendere in considerazione alternative quando un paziente sta assumendo Invirase

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: l'uso concomitante di ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e saquinavir ha prodotto un aumento di 1,5 volte delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir, senza aumenti nell'emivita di eliminazione o cambiamenti nella quota di assorbimento. Le caratteristiche farmacocinetiche del ketoconazolo non hanno risentito della somministrazione congiunta di saquinavir ad una dose di 600 mg tre volte al giorno. Quando i due farmaci sono stati somministrati contemporaneamente, non si sono rese necessarie modificazioni della dose.

Un simile aumento delle concentrazioni plasmatiche di saquinavir potrebbe verificarsi con altri composti di questa classe, come il fluconazolo, l'itraconazolo ed il miconazolo o con altri inibitori dell'isoenzima CYP3A4.

Altre potenziali interazioni: la somministrazione contemporanea di terfenadina, astemizolo, o cisapride, con farmaci conosciuti come potenti inibitori della via del CYP3A (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, ecc.) puo indurre elevate concentrazioni plasmatiche di terfenadina, astemizolo o cisapride. Non sono stati condotti studi di interazione farmacocinetica con saquinavir e terfenadina, astemizolo o cisapride, e sebbene saquinavir non sia un forte inibitore del CYP3A i medici devono usare terapie alternative a terfenadina, astemizolo o cisapride. Altri composti che sono substrati del CYP3A4 (per esempio i bloccanti del canale del calcio, clindamicina, dapsone, chinidina, triazolam, midazolam) possono avere elevate concentrazioni plasmatiche quando somministrati contemporaneamente con saquinavir; percio i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di tossicità associata con questi farmaci.
Si ritiene che le concentrazioni plasmatiche di saquinavir possano incrementare, durante la somministrazione concomitante con ritonavir.
Attualmente sono disponibili dati insufficienti sull'efficacia e la sicurezza di questa combinazione. Questi farmaci non devono essere somministrati contemporaneamente, poichè non possono essere fatte raccomandazioni sul dosaggio e lo schema di entrambi i farmaci.
Non è noto se i farmaci che riducono il tempo di transito gastrointestinale (per esempio metoclopramide e cisapride) possano abbassare le concentrazioni plasmatiche di saquinavir.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: La valutazione dei dati sperimentali negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti dello sviluppo dell'embrione o del feto, dell'andamento della gravidanza e nello sviluppo peri e post-natale. Mancano esperienze cliniche nelle donne in stato di gravidanza. Fino a quando non saranno disponibili dati ulteriori, saquinavir deve essere dato alle donne in gravidanza solo dopo attenta valutazione.

Allattamento: non esistono dati di laboratorio, su animali o sull'uomo, che valutino la secrezione di saquinavir nel latte materno. Gli effetti collaterali possibili di saquinavir nei bambini allattati non possono essere valutati e pertanto, l'allattamento deve essere interrotto prima di assumere saquinavir. Esperti sanitari raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare in alcun caso i propri figli, per evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non è noto se saquinavir abbia effetto sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Saquinavir, in combinazione con zalcitabina e/o zidovudina, non altera nè aumenta il profilo di tossicità di questi farmaci.

Per le raccomandazioni dettagliate sulle modificazioni del dosaggio, e sugli eventi avversi associati a zalcitabina o zidovudina o ad altri farmaci usati in combinazione, i medici devono far riferimento alla completa documentazione dei singoli farmaci.

L'elenco sotto riportato si riferisce a uno studio fondamentale che includeva un braccio di trattamento con saquinavir in monoterapia. Eventi avversi con incidenza superiore al 2%, considerati dai ricercatori almeno remotamente correlati con saquinavir, sono riportati di seguito.

Cute e annessi: rash (4%).
Sistema nervoso centrale e periferico: neuropatia periferica (4%), cefalea (4%).
Apparato gastroenterico: diarrea (16%), disturbi addominali (6%), ulcerazione della mucosa orale (6%), nausea (4%).
Sintomi sistemici: astenia (4%).

Terapia di combinazione: saquinavir e zalcitabina
La neuropatia periferica è stato il maggiore effetto collaterale associato alla somministrazione di zalcitabina. Saquinavir non potenzia lo sviluppo di neuropatia periferica indotta da zalcitabina.

Terapia di combinazione: saquinavir con zalcitabina e zidovudina
Non sono stati riscontrati aumenti nell'incidenza di effetti tossici chiaramente associati a zidovudina o zalcitabina come miosite, anormalità ematologiche, pancreatite, ulcerazione della mucosa orale o neuropatia periferica quando saquinavir è stato somministrato in combinazione con zidovudina e zalcitabina.

Altri eventi avversi
Sono stati riportati singoli rari casi di eventi avversi gravi, considerati possibilmente correlati all'uso del farmaco in studio : confusione, atassia, debolezza; leucemia mieloblastica acuta; anemia emolitica; tentato suicidio; sindrome di Stevens-Johnson; convulsioni; gravi reazioni cutanee associate ad un aumento dei valori dei test di funzionalità epatica; tromboflebite;

piastrinopenia; aggravamento della malattia epatica cronica con aumento di grado 4 dei test di funzionalità epatica, ittero, ascite; lesione epatica con ittero e transaminasi elevate; febbre da farmaci; eritema cutaneo bolloso e poliartrite; nefrolitiasi; pancreatite fatale.

Alterazioni dei valori di laboratorio
Terapia di combinazione: saquinavir e zalcitabina
Le alterazioni dei valori di laboratorio piu comunemente riscontrate sono state: isolati incrementi della CPK, ipoglicemia e aumento delle transaminasi. L'incidenza di queste alterazioni di laboratorio sono stati simili per la monoterapia con zalcitabina e per la combinazione con saquinavir e zalcitabina.

Terapia di combinazione: saquinavir e zidovudina
Le alterazioni dei valori di laboratorio più frequentemente riscontrate sono state: isolati incrementi della CPK, neutropenia e transaminasi elevate.

Terapia di combinazione: saquinavir con zalcitabina e zidovudina
Le alterazioni dei valori di laboratorio più frequentemente riscontrate sono state: livelli elevati di CPK, ipoglicemia, neutropenia e incremento delle transaminasi. Le anormalità di laboratorio, osservate con la tripla combinazione, sono state simili a quelle osservate con la combinazione di zalcitabina e zidovudina.

4.9 Sovradosaggio

Un paziente ha superato la dose quotidiana prescritta di saquinavir (1800 mg/giorno) assumendo 8000 mg di prodotto in una volta sola. Il paziente è stato trattato con induzione del vomito entro due ore dall'ingestione della dose elevata. Nel paziente non sono state riscontrate conseguenze. In un piccolo studio pilota, una dose per os di saquinavir di 3600 mg/giorno non ha prodotto aumento della tossicità durante le prime 16 settimane di trattamento.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE.

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antivirale, codice ATC JO5AX06.

Meccanismo d'azione: la proteinasi dell'HIV opera specifici tagli dei precursori delle proteine virali nelle cellule infettate, come tappa fondamentale nella completa formazione di particelle virali infettive. Questi precursori delle proteine virali contengono un tipo di sito di rottura che viene riconosciuto solo dall'HIV e dalle proteinasi virali ad esso strettamente correlate. Il saquinavir e stato disegnato come un peptide che mima la struttura di questi siti di rottura. Come risultato, il saquinavir entra nei siti attivi della proteinasi dell'HIV-1 e dell'HIV-2 agendo in vitro come un inibitore selettivo e reversibile, con una affinità per le proteinasi umane 50.000 volte più bassa.
A differenza degli analoghi nucleosidici (zidovudina ecc.) il saquinavir agisce direttamente sull'enzima virale target. Non necessita di attivazione metabolica. Ciò estende la sua potenziale efficacia anche alle cellule a riposo. Saquinavir è attivo in concentrazioni nanomolari nelle linee linfoblastoidi e monocitiche e nelle colture primarie di linfociti e monociti infettati con ceppi di HIV-1 isolati in laboratorio o da pazienti.

Gli esperimenti condotti sulle colture cellulari mostrano che saquinavir produce un effetto antivirale da additivo a sinergico contro l'HIV-1 in doppia o tripla combinazione con vari inibitori della transcriptasi inversa (comprese la zidovudina, la zalcitabina, la didanosina) senza aumentarne la citotossicità.

Effetti farmacodinamici: sono stati valutati, in pazienti con infezione da HIV-1, gli effetti di saquinavir in combinazione con zalcitabina e zidovudina sui marcatori biologici, conta delle cellule CD4 ed RNA plasmatico.

In uno studio (NV 14256) in pazienti pretrattati con zidovudina ($CD_4 \geq 50 \leq 300$ cellule/mm^3) la combinazione di saquinavir e zalcitabina confrontata con la monoterapia di zalcitabina, ha prolungato il tempo di comparsa di una malattia appartenente per definizione all'AIDS e la mortalità.
La terapia di combinazione ha ridotto del 53% il rischio di un paziente di avere una malattia appartenente per definizione all' AIDS o di mortalità. La terapia di combinazione ha ridotto il rischio, per la sola mortalità, del 72%. Questo corrisponde ad una riduzione del tasso delle malattie appartenenti per definizione all'AIDS e della mortalità dal 29,4% al 16% in 18 mesi. Similmente per la mortalità, il tasso è stato ridotto dall'8,6% al 4,1% in 18 mesi. Nei tre gruppi di trattamento la durata mediana del trattamento è stata di 11-13 mesi e il follow-up mediano è stato di 17 mesi.
In questo studio la mediana della conta basale delle cellule CD_4 per tutti i bracci di trattamento andava da 156 a 176 cellule / mm^3. La modificazione media rispetto al valore basale, durante 16 settimane (DAVG 16 mediane) per saquinavir più zalcitabina, è stata di +26 cellule/mm^3 per quanto riguarda la conta delle cellule CD_4 e di -0,6 log_{10} di copie di RNA/mL per quanto riguarda la carica virale plasmatica. Il picco medio di incremento della conta delle cellule CD_4 e stato di 47 cellule/ mm^3 alla 16ª settimana. Il picco medio di riduzione della carica virale plasmatica è stato di 0,7 log_{10} di copie di RNA/mL alla 12a settimana.

In uno studio (V 13330) in pazienti precedentemente non trattati ($CD_4 \leq 300$ cellule/mm^3), la combinazione con zidovudina ha ridotto la carica virale ed ha incrementato la conta delle cellule CD_4 La conta mediana delle cellule CD_4 basale per tutti i bracci di trattamento andava da 157 a 249 cellule/mm^3. La modificazione media rispetto al valore basale durante 16 settimane (DAVG16 mediana) per saquinavir più zidovudina in questi soggetti naive per gli antiretrovirali è stata di + 52 cellule/mm^3 per quanto riguarda la conta delle cellule CD_4 e di -1,1 log_{10} di copie di RNA/mL per quanto riguarda la carica virale plasmatica. Il picco medio di incremento della conta delle cellule CD_4 alla 16ª settimana è stato di 79 cellule/mm^3. Il picco medio della riduzione alla 4ª settimana della carica virale plasmatica, è stato di 1,6 log_{10} di copie di RNA/mL. Uno studio di fase III (SV 14604) di conferma è in corso in pazienti naive per gli antiretrovirali (meno di 4 mesi di pretrattamento con zidovudina).

La monoterapia non è raccomandata in quanto non è stata dimostrata l'attività antivirale.

Potenziale resistenza e resistenza crociata a saquinavir:

Resistenza: ceppi di HIV con ridotta sensibilità al saquinavir sono stati selezionati dopo successivi passaggi in vitro usando concentrazioni crescenti del composto. L'analisi della sequenza aminoacidica della proteasi in questi ceppi ha mostrato sostituzioni nella posizione 48 (valina al posto della glicina = G48V) e 90 (metionina al posto della leucina = L90M).
Modificazioni nella sensibilità virale al farmaco in cultura (="resistenza fenotipica") o nella sequenza aminoacidica della proteasi (= "resistenza genotipica") sono stati valutati in studi clinici. Due particolari mutazioni della proteasi virale (L90M o G48V, predominante il primo e rara la combinazione) sono stati trovati in quei pazienti, con ceppi resistenti, trattati con saquinavir. L'incidenza globale di resistenza genotipica a circa un anno in un gruppo di pazienti in studi di fase I/II trattati in combinazione con analoghi nucleosidici (zalcitabina e/o zidovudina) è stata del 38% (15 su 39 pazienti). Il significato clinico delle modificazioni genotipiche e fenotipiche associate alla terapia con saquinavir non è stato stabilito.

Resistenza crociata agli altri antiretrovirali: la resistenza crociata tra saquinavir e gli inibitori della trascrittasi inversa è improbabile a causa dei loro differenti enzimi target. Ceppi di HIV resistenti a ZDV sono sensibili a saquinavir e viceversa ceppi isolati resistenti al saquinavir sono sensibili a ZDV.
Attualmente la terapia con saquinavir ha mostrato un preciso e consistente profilo di mutazioni. Ricerche sulla resistenza crociata sono in corso.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità negli adulti ed effetto del cibo: nei volontari sani il grado di assorbimento (espresso dall'AUC) dopo una dose orale di 600 mg di saquinavir è aumentato da 24 ng.h/mL (CV 33%) a digiuno, a 161 ng.h/mL (CV 35%) quando saquinavir è dato dopo una abbondante colazione (48 g di proteine, 60 g di carboidrati, 57 g di grassi; 1006 kcal).
La presenza di cibo aumenta anche il tempo per raggiungere la concentrazione massima da 2,4 ore a 3,8 ore ed aumenta sostanzialmente la media della concentrazione plasmatica massima (Cmax) da 3,0 ng/mL a 35,5 ng/mL. L'effetto del cibo è persistente fino a due ore. Perciò Invirase deve essere assunto entro due ore dopo i pasti.

La biodisponibilità assoluta media è stata del 4% (CV 73%, intervallo 1-9%) in 8 volontari sani che hanno assunto una singola dose di 600 mg (200 mg x 3) di saquinavir dopo una colazione abbondante. Si ritiene che la bassa biodisponibilità sia dovuta alla combinazione di un assorbimento incompleto e di un ampio metabolismo di primo passaggio.
Il pH gastrico ha dimostrato di essere soltanto un componente minore nel grande incremento di biodisponibilità osservato durante la somministrazione con il cibo.

Dopo dosi orali multiple (25-600 mg tre volte al giorno) in presenza di cibo, l'aumento dell'esposizione al farmaco (50 volte) è risultato più che direttamente proporzionale all'aumento della dose (24 volte). Dopo somministrazioni multiple (600 mg tre volte al giorno) in pazienti con infezione da HIV (n = 29) l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica in condizioni basali è 2,5 volte (95% IC da 1,6 a 3,8) più alta di quella osservata dopo una singola dose.

Pazienti con infezione da HIV trattati con saquinavir 600 mg tre volte al giorno, istruiti a prendere saquinavir dopo un pasto o uno spuntino sostanzioso, hanno valori di AUC e di concentrazione plasmatica massima quasi doppi rispetto a quelli osservati in volontari sani che hanno ricevuto lo stesso trattamento (vedi sotto).

Media di AUC e Cmax (% CV) in pazienti ed in volontari sani:

	AUC8 (intervallo di dose) in ng.h/mL	Cmax in ng/mL
Volontari sani (n=6)	359,0 (46)	90,39 (49)
Pazienti (n=113)	757,2 (84)	253,3 (99)

Distribuzione negli adulti: saquinavir si distribuisce estensivamente nei tessuti. La media del volume di distribuzione allo steady-state dopo somministrazione per e.v. di una dose di 12 mg di saquinavir è stata di 700 L. (CV 39%). Saquinavir presenta un elevato grado di legame nei confronti delle proteine (circa 98%) indipendente dalla concentrazione per il range di 15-700 ng/mL. In due pazienti che hanno ricevuto 600 mg tre volte al giorno di Invirase, le concentrazioni di saquinavir nel fluido cerebrospinale sono state trascurabili in confronto con le concentrazioni di campioni plasmatici di controllo.

Metabolismo ed eliminazione negli adulti: studi in vitro su microsomi epatici umani hanno dimostrato che il metabolismo di saquinavir è mediato dal citocromo P450 con lo specifico isoenzima, CYP3A4, responsabile per più del 90% del metabolismo epatico. In base a studi in vitro, saquinavir viene rapidamente metabolizzato ad una varietà di composti inattivi mono e di-idrossilati.
Con metodi di equilibrio di massa nel quale saquinavir-14 C è stato utilizzato alla dose di 600 mg (n=8), l'88% e l'1% della radioattività somministrata per via orale è stata rintracciata rispettivamente nelle feci e nelle urine entro 4 giorni dalla somministrazione. In ulteriori 4 pazienti trattati con 10,5 mg di saquinavir-14 C per via endovenosa, è stato rinvenuto nelle feci e nelle urine rispettivamente l'81% ed il 3% della radioattività somministrata per via e.v., entro 4 giorni dalla somministrazione. Con metodi di equilibrio di massa, il 13% di saquinavir circolante nel plasma è presente come farmaco immodificato dopo somministrazione orale ed il rimanente è presente come metaboliti. Dopo somministrazione e.v, il 66% di saquinavir circolante è presente come farmaco immodificato ed il rimanente come metaboliti, suggerendo che il saquinavir ha un ampio metabolismo di primo passaggio.
La clearance sistemica di saquinavir è elevata, 1,14 L/h/kg (CV 12%), leggermente superiore al flusso plasmatico epatico e costante dopo somministrazione endovenosa di 6, 36 e 72 mg. Il tempo medio di persistenza di saquinavir è di 7 ore (n=8).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta e cronica: studi sulla tossicocinetica e sulla tossicità acuta e cronica condotti nel topo, nel ratto, nel cane e nella callitrice, hanno dimostrato una buona tolleranza a saquinavir alle elevate esposizioni plasmatiche al farmaco rispetto a quelle osservate nell'uomo.

Mutagenesi: studi con o senza (a seconda dell'opportunità) attivazione metabolica hanno dimostrato che saquinavir non produce mutagenesi o genotossicità.

Carcinogenesi: studi sulla carcinogenesi di saquinavir sono in corso.

Tossicità in gravidanza: vedere la sezione 4.6, "Uso durante la gravidanza e l'allattamento".

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule: lattosio (anidro), cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, sodio amido glicolato, talco, magnesio stearato.
Involucro delle capsule: gelatina, ossido di ferro nero, rosso e giallo (E172), indigotina (E132), biossido di titanio (E171).
Aspetto della capsula: di colore marrone chiaro e verde, opaco; con impresso il nome "ROCHE" e il codice 0245, su ogni metà della capsula.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di stabilità

Due anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nel contenitore originale chiuso.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Contenitore: flaconi di vetro ambrato con tappo di plastica a vite contenenti 270 capsule di Invirase.

6.6. Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Gran Bretagna.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALLA PRODUZIONE

Fabbricante responsabile dell'importazione e della distribuzione della specialità medicinale finita nello Spazio economico europeo :

- Hoffmann-La Roche A.G., Emil-Barell-Strasse1, 79639 Genzach-Wyhlen, Germania. Autorizzazione alla fabbricazione rilasciata il 26 aprile 1996 dal Regierungspräsidium Freiburg, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile

C. OBBLIGHI ASSUNTI DAL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il richiedente, dopo esser stato consultato si è impegnato a fornire all'EMEA, entro tempi specificati, le informazionio richieste dal CPMP (lettera del 19 giugno 1996).

Gli impegni relativi agli aspetti clinici presentati nella parte 1 formeranno la base della rivalutazione del profilo utili/rischi della specialità medicinale ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2 del regolamento 2309/93 del Consiglio e della parte 4, punto G dell'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio.

1. Riesame

1. Il rapporto finale dello studio NV 14256 (saquinavir/zalcitabine contro saquinavir contro zalcitabine) deve essere presentato al CPMP entro il 31 dicembre 1996. I cambiamenti della carica virale in questo studio devono essere convalidati in termini di indicatore sostitutivo per il beneficio clinico.

2. Il rapporto dello studio SV .14604 (saquinavir/zidovudine/zalcitabine contro saquinavir/zidovudine contro zidovudine/zalcitabine) in pazienti non precedentemente trattati con farmaci antiretrovirali (con esperienza di zidovudine inferiore a 4 mesi) deve essere presentato entro il 31 dicembre 1997. Risultati intermediari devono essere riferiti appena disponibili.

2. Altri obblighi

1. La sostanza colorante (agente opacizzante) dell'involucro delle capsule (biossido di titanio) deve essere sottoposta a prova ed il metodo di identificazione deve essere fornito entro il 1° ottobre 1996.

2. Per quanto riguarda il metodo del tasso di dissoluzione UV, la deviazione standard, la deviazione standard relativa e l'intervallo di confidenza devono essere riferiti entro il 1° ottobre 1996.

3. Ulteriori risultati degli studi di stabilità in corso sulle tre partite di produzione completa devono essere presentati entro il 31 dicembre 1997, al fine di confermare la stabilità della specialità medicinale fino alla durata limite di conservazione proposta.

4. Si raccomanda al richiedente di esaminare se l'osservazione della domanda 25 (forte alterazione nelle proprietà di dissoluzione dopo la conservazione delle capsule a 30°C/75%UR e 40°C/25%UR) può essere messa in relazione con la degradazione. I risultati devono essere riferiti entro il 1° ottobre 1996.

5. Le relazioni finali degli studi sul potere cancerogeno sono attese entro il 30 giugno 1998.

6. Il richiedente deve precisare maggiormente i principali fattori responsabili del basso livello e della variazione della biodisponibilità del saquinavir. I dati clinici ottenuti con ricerche sull'effetto della riduzione del tempo di transito gastrointestinale (dovuto a diarrea o scarsa assimilazione oppure a trattamento concomitante con farmaci quali i colinergici) o dell'alterazione del pH gastrico devono essere presentati entro il 31 dicembre 1997.

7. La società è invitata a presentare, preferibilmente entro il 30 giugno 1997, un progetto di sviluppo per pazienti pediatrici e accetta di informare l'EMEA sul risultato di tali ricerche.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Invirase
saquinavir
200 mg

270 capsule

Per uso orale

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso

Una capsula contiene saquinavir mesilato pari a 200 mg di saquinavir. Contiene anche lattosio (anidro) 63,3 mg, coloranti (biossido di titanio E171, ossido di ferro E172, indigotina E132) ed altri costituenti

Le capsule devono essere deglutite intere

Medicinale: tenere fuori dalla portata dei bambini

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwin Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Gran Bretagna

Numero di AIC:

Lotto N.:

Scade:

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

B - FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

INVIRASE (saquinavir), capsule 200 mg

Nome della specialità medicinale
Invirase

Se si vogliono avere informazioni maggiori su questo prodotto, o non si è sicuri su un particolare punto richiedere informazioni al medico o al farmacista.

Composizione
Invirase è disponibile in capsule per via orale in flacone di vetro ambrato contenente 270 capsule. Il principio attivo è saquinavir. Una capsula di Invirase contiene saquinavir mesilato pari a 200 mg di saquinavir.
Le capsule sono di colore marrone chiaro e verde. Ogni meta dell'involucro della capsula porta impresso 'ROCHE' e il codice 0245.

La capsula contiene anche gli eccipienti (componenti addizionali) lattosio (anidro) 63,3 mg, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, sodio amido glicolato, talco e magnesio stearato.

L'involucro della capsula è costituito da gelatina, ossido di ferro nero, rosso e giallo (E172), indigotina (E132), biossido di titanio (E171).

Tipo di medicina
Invirase è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwin Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Gran Bretagna.

Produttore
Il produttore è Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen, Germania.

Quando Invirase deve essere usato?
Invirase è utilizzato dai pazienti adulti affetti da infezione da HIV. Invirase è prescritto per l'utilizzo in associazione con altri analoghi nucleosidici.

Quando Invirase non deve essere usato?
Non si deve prendere Invirase se si è a conoscenza di essere allergici al saquinavir o a qualche altro componente.

Informazioni importanti prima dell'assunzione di Invirase
Si deve sapere che Invirase non è curativo per l'infezione da HIV e che si può continuare a sviluppare infezioni o altre patologie associate alla malattia da HIV. Pertanto si deve rimanere sotto controllo medico durante l'assunzione di Invirase.

Una informazione completa sugli effetti clinici di Invirase non è ancora disponibile, ma ulteriori studi sono in corso.

Il trattamento con Invirase non ha dimostrato di ridurre il rischio di trasmissione ad altri dell'HIV attraverso contatti sessuali o contaminazione ematica.

Esistono alcune condizioni, che si potrebbero avere o aver avuto, che richiedono speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Invirase. Perciò, prima di usare questo medicinale, si deve informare il medico in caso di diarrea, malattie epatiche o renali, o allergie.

Gravidanza e allattamento
Prima di iniziare il trattamento, occorre dire al medico se si è in stato di gravidanza, se si ritiene di esserlo o se si intende iniziare una gravidanza. Il medico dirà se si può prendere Invirase.
Similmente si deve informare il medico se si sta allattando. Alcuni esperti sanitari raccomandano alle donne con infezione da HIV di non allattare i propri bambini per evitare la trasmissione dell'HIV.

Invirase, guida e uso di macchinari
Non è noto se Invirase abbia un effetto sulla capacità di guidare la macchina o di utilizzare macchinari.

Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione
Prima di iniziare il trattamento, il paziente si assicuri che il medico sappia se sta assumendo altri farmaci (compresi quelli non prescritti dal medico stesso).

Questo è molto importante, perchè usare contemporaneamente più di un farmaco alla volta può aumentare o indebolire l'effetto dei farmaci (per esempio ritonavir, rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoina, desametasone, carbamazepina, terfenadina, astemizolo, cisapride, bloccanti dei canali del calcio, clindamicina, dapsone, chinidina, triazolam, midazolam). Per questo motivo non si deve prendere Invirase con altri farmaci senza il consenso del medico.

Avvertenze speciali
Non dare mai questo farmaco a qualcuno, anche se questa persona ha la stessa malattia o gli stessi sintomi. Invirase puo migliorare le vostre condizioni, ma continuate a rimanere contagiosi durante l'assunzione. Il trattamento con Invirase non è curativo per l'infezione da HIV.
Perciò si deve continuare a mantenere le appropriate precauzioni per evitare di trasmettere il virus agli altri. In aggiunta, durante il trattamento possono insorgere altre infezioni associate alla ridotta immunità (infezioni opportunistiche). Queste condizioni richiederanno trattamenti specifici e talvolta preventivi. E molto importante consultare regolarmente il medico mentre si assume Invirase.
Si deve contattare il medico in caso di comparsa di diarrea. Al momento ci sono dati insufficienti per raccomandare l'uso di Invirase in bambini di età inferiore a 16 anni ed adulti con età superiore a 60 anni.

Ogni capsula contiene lattosio (anidro) 63,3 mg. Questa quantità non e probabilmente sufficiente ad indurre sintomi specifici dell'intolleranza al lattosio.

Come prendere Invirase
Invirase deve essere preso sempre esattamente come dice il medico, che prescriverà la dose appropriata per ogni paziente.

Il trattamento consiste di 3 capsule da 200 mg di Invirase, tre volte al giorno, da prendere entro due ore dopo i pasti. La dose giornaliera complessiva è di 9 capsule di Invirase. Deglutire le capsule con acqua senza masticarle.

Durata del trattamento
Si deve continuare ad assumere questo medicinale fino a quando il medico non decide diversamente.

Dose non assunta
Se il paziente dimentica di prendere una dose, deve prenderla non appena se ne accorge assieme a del cibo. Quindi deve ritornare allo schema regolare, come prescritto. Le dosi prescritte non devono essere cambiate dal paziente.

Sovradosaggio
Se si è preso una dose di Invirase superiore al previsto, si deve contattare il medico o il farmacista.

Effetti indesiderati
Tutti i farmaci possono causare effetti collaterali o indesiderati. Durante il trattamento della infezione da HIV non è sempre possibile distinguere tra gli effetti indesiderati di Invirase o quelli provocati da altri farmaci che si stanno assumendo e le complicazioni dell'infezione.
Per questi motivi è molto importante informare il medico di qualsiasi cambiamento delle proprie condizioni.

Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati riguardano il tratto gastroenterico, soprattutto diarrea, disturbi addominali e nausea.

Invirase è prescritto dai medici in combinazione con altri farmaci antiretrovirali come la zalcitabina o la zidovudina. Invirase non modifica e non si somma ai ben noti effetti collaterali di questi farmaci. Con l'uso in combinazione con zalcitabina e zidovudina possono svilupparsi infiammazioni e dolori ai muscoli, ulcerazioni della mucosa orale, pancreatite e disturbi ai nervi dei piedi e delle mani. I disturbi a carico dei nervi di mani e piedi, possono presentarsi sotto forma di intorpidimento, punture di spillo, bruciore o dolori lancinanti.

Il medico farà eseguire al paziente con regolarità controlli del sangue per identificare possibili anomalie come anemia, neutropenia ed aumento dei livelli enzimatici del fegato.

Altri effetti indesiderati, riportati più di rado, che possono verificarsi sono: rash, prurito, debolezza, vertigini, depressione, ridotte capacità intellettive, irritabilità, frequenti minzioni, costipazione, dolore addominale, inappetenza.

Se qualcuno di questi effetti indesiderati - o qualsiasi altro effetto inatteso - destasse preoccupazione, parlarne al medico o al farmacista.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediatamente il medico.

Come conservare Invirase
Tenere il farmaco sempre nella confezione originale chiusa e fuori dalla portata dei bambini.

Non usare il farmaco dopo la data di scadenza indicata sull'astuccio.

Ricordarsi di restituire i farmaci non utilizzati al farmacista, che provvederà ad eliminarli in maniera compatibile con l'ambiente.

Data di revisione del testo.

Altre informazioni

Per ogni informazioni relativa a questo prodotto si prega di contattare il rappresentante locale :

Belgique / België:
Rue Dantestraat 75,
1070 Bruxelles - Brussel
Tel: 02 525 82 11

Danmark:
Industriholmen 59,
2650 Hvidovre
Tel: 36 39 99 99

Deutschland
Postfach 1270,
79630 Grenzach-Wyhlen
Tel: 07624 140

Ελλάδα:
Αλαμάνας & Δελφών 4, 151 25 Μαρούσι
Αττική
Τηλ: 6806 600

Espana:
C' de Carabanchel a la de Andalucía s/n,
28025 Madrid
Tel: 3415086240

France :
52 Boulevard du Parc,
92521 Neuilly-Sur-Seine
Tel. 1 46 40 50 00

Ireland:
3 Richview,
Clonskeagh, Dublin 14
Tel: 12837977

Italia:
Piazza Durante, 11
20131 Milano
Tel: 02 2884

Luxembourg:
vedere Belgique/België

Netherland:
Postbus 42,
3640 AA Mijdrecht
Tel: 0297 291222

Osterreich :
Jacquingasse 16-18
1030 Wien
Tel: 0222 79521

Portugal:
Estrada Nacional 249; 1,
2700 Amadora
Tel: 4184565

Suomi:
PL 12 ,
02631 Espoo
Tel : 90 525331

Sverige:
Box 47327,
100 74 Stockholm
Tel: 087261200

United Kingdom
PO Box 8, Welwyn Garden City,
Hertfordshire AL7 3AY
Tel: 01707366000

96A7481

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8652447) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

CHIETI
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A Herio, 21
L'AQUILA
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
LANCIANO
LITOLIBROCARTA
Via Renzetti, 8/10/12
PESCARA
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITA
Via Galilei (ang via Gramsci)
SULMONA
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

MATERA
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
POTENZA
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

CATANZARO
LIBRERIA NISTICO
Via A Daniele, 27
COSENZA
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53
PALMI
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
REGGIO CALABRIA
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B Buozzi, 23/A/B/C
VIBO VALENTIA
LIBRERIA AZZURRA
Corso V Emanuele III

CAMPANIA

ANGRI
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
AVELLINO
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G Nappi, 47
BENEVENTO
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
CASERTA
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33
CASTELLAMMARE DI STABIA
LINEA SCUOLA S a s
Via Raiola, 69/D
CAVA DEI TIRRENI
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
ISCHIA PORTO
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
NAPOLI
LIBRERIA L ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I B S
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75
NOCERA INFERIORE
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51,
POLLA
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
SALERNO
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

BOLOGNA
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S a s
Via Farini, 27
CARPI
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S Cabassi, 15
CESENA
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
FERRARA
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18
FORLÌ
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A Diaz, 12
MODENA
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210
PARMA
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
PIACENZA
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
RAVENNA
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7
REGGIO EMILIA
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
RIMINI
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

GORIZIA
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
PORDENONE
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
TRIESTE
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall Tergesteo)
TRIESTE
LIBRERIA INTERNAZIONALE ITALO SVEVO
Corso Italia, 9/F
UDINE
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

FROSINONE
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15
LATINA
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto 28/30
RIETI
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V Emanuele, 8
ROMA
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70
LIBRERIA DEI CONGRESSI
Viale Civiltà Lavoro, 124
SORA
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
TIVOLI
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
VITERBO
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

CHIAVARI
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N S dell Orto, 37/38
GENOVA
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R
IMPERIA
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45
LA SPEZIA
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5
SAVONA
LIBRERIA IL LEGGIO
Via Montenotte, 36/R

LOMBARDIA

BERGAMO
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74
BRESCIA
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
BRESSO
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corrdoni, 11
BUSTO ARSIZIO
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
COMO
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14
CREMONA
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72
GALLARATE
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
LECCO
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart Liberazione, 100/A
LODI
LA LIBRERIA S a s
Via Defendente, 32
MANTOVA
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
MILANO
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V Emanuele II, 15
MONZA
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
PAVIA
LIBRERIA INTERNAZIONALE GARZANTI
Palazzo dell'Università
SONDRIO
LIBRERIA ALESSO
Via Caimi, 14

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI E M
Via Caprighone, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V Alfieri, 364
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **ALGHERO**
LIBRERIA LOBRANO
Via Sassari, 65
◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F LLI DESSI
Corso V Emanuele, 30/32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S G C ESSEGICI S a s
Via Caronda, 8/10
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q Sella, 106/108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F Riso, 56
◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI CA M
Piazza S G Bosco, 3
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Piazza V E Orlando, 15/19
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **RAGUSA**
CARTOLIBRERIA GIGLIO
Via IV Novembre, 39
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86 R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S n c
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macalle, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6
◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7
◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
LIBRERIA DRAGHI-RANDI
Via Cavour, 17/19
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V Emanuele, 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
LIBRERIA BELLUCCI
Viale Monfenera, 22/A
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I P Z S
S Marco 1893/B - Campo S Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S Marco 4742/43
◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G Carducci, 44
LIBRERIA L E G I S
Via Adigetto, 43
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari
- annuale . . . L. 385.000
- semestrale . . . L. 211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale . . . L. 72.500
- semestrale . . . L. 50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee
- annuale . . . L. 216.000
- semestrale . . . L. 120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale . . . L. 72.000
- semestrale . . . L. 49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni
- annuale . . . L. 215.500
- semestrale . . . L. 118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale . . . L. 742.000
- semestrale . . . L. 410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 96.000**, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L.	1.300.000
Vendita singola per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L.	1.500
per ogni 96 pagine successive	L.	1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L.	4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983 — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	360.000
Abbonamento semestrale	L.	220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni (06) 85082150/85082276 - inserzioni (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 2 7 0 1 9 6 *

L. 9.000